



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

HIPOTIROIDISMO CANINO

RUI PEDRO DE ALMEIDA SEITA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Presidente:

Doutor José Manuel Antunes Ferreira da Silva

Vogais:

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor

Villa de Brito

Dra. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

CO-ORIENTADORA

Dra. Joana Vidal Pontes

2009

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

HIPOTIROIDISMO CANINO

RUI PEDRO DE ALMEIDA SEITA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Presidente:

Doutor José Manuel Antunes Ferreira da Silva

Vogais:

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor

Villa de Brito

Dra. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

CO-ORIENTADORA

Dra. Joana Vidal Pontes

2009

LISBOA

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador de estágio, Professor Doutor José Henrique Duarte Correia, por toda a disponibilidade, ajuda e apoio no desenvolvimento da minha dissertação de mestrado.

À Dra. Joana Vidal Pontes, Médica Veterinária do Hospital Escolar da FMV-UTL, pelos conhecimentos transmitidos, pelo incentivo à descoberta e ao estudo. Obrigado por toda a disponibilidade e carinho demonstrados ao longo destes meses.

Agradeço a toda a equipa de Médicos Veterinários e auxiliares do Hospital Escolar da FMV, pela transmissão de conhecimentos que me proporcionaram, e pelo ambiente de camaradagem e profissionalismo vivido. Um especial agradecimento à Dra. Marisa Ferreira pelo apoio na realização desta tese e ao Dr. José Miguel Matos pelos conhecimentos transmitidos durante a prática hospitalar.

Aos meus colegas de estágio, por todos os momentos vividos e pelas experiências partilhadas em conjunto.

À minha irmã, pela extraordinária disponibilidade e paciência demonstradas durante a escrita da tese.

Um especial agradecimento às minhas amigas Inês Marques e Susana Amador, pela sua constante disponibilidade e apoio na realização da dissertação de mestrado.

Às minhas amigas, Ana Rita Proença, Margarida Serrano e Sofia Domingues pelo apoio.

Resumo

HIPOTIROIDISMO CANINO

O hipotireoidismo é a endocrinopatia mais frequente no cão. Esta doença resulta da diminuição da produção e secreção das hormonas tiroideias e, conseqüentemente, uma diminuição do metabolismo basal. O hipotireoidismo pode ser classificado em primário, secundário ou terciário, se a sua causa residir na glândula tireóide, hipófise ou hipotálamo, respectivamente. Traduz-se numa panóplia de sinais clínicos, sendo os mais frequentes associados à diminuição do metabolismo basal e os dermatológicos. Pode ainda haver sintomatologia neurológica, cardiovascular, oftalmológica ou reprodutiva.

O diagnóstico de hipotireoidismo canino pode não ser simples, devido a características inerentes à doença, nomeadamente à inespecificidade dos sinais clínicos, bem como à inexistência de testes de avaliação da função tiroideia completamente eficazes. Assim, o sucesso no diagnóstico reside numa correcta avaliação da história pregressa, sintomatologia, análises sanguíneas e testes de função tiroideia.

A presença de doenças de foro extra-tiroideu pode causar diminuição da concentração das hormonas da tireóide, influenciando o resultado dos testes de função da glândula. Quando tal acontece, está-se perante uma síndrome do eutiroideu doente. Existem também alguns fármacos que podem provocar diminuição da concentração plasmática destas hormonas.

Durante o estágio curricular no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, foram seguidos 10 canídeos com hipotireoidismo e um com síndrome do eutiroideu doente. Estes apresentavam uma variedade de sinais clínicos, sendo os mais predominantes a apatia, aumento de peso, intolerância ao exercício, seborreia seca, hiperpigmentação e pêlo baço e quebradiço. As alterações laboratoriais mais frequentes no estudo foram: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e anemia normocítica normocrômica.

Em todos os casos de hipotireoidismo do estudo, a terapêutica inicial instituída consistiu na administração de uma hormona tiroideia sintética, a *l*-tiroxina (em forma sólida), de nome comercial Letter[®], sendo a dose inicial 20µg/Kg BID *per os*.

Palavras chave: hipotireoidismo, canídeo, síndrome do eutiroideu doente, *l*-tiroxina

Abstract

CANINE HYPOTHYROIDISM

Hypothyroidism is the most frequent endocrinopathy in the dog. This disease is due to impaired production and secretion of the thyroid hormones, which leads to a decreased basal metabolic rate. Hypothyroidism in the dog can be classified as primary, secondary and tertiary depending upon whether the cause resides in the thyroid gland, pituitary gland or hypothalamus. There is a large variety of clinical signs, the most frequent being those associated with the decrease of basal metabolic rate and dermatologic signs. Other signs include neurologic, cardiovascular, ophthalmologic and reproductive manifestations.

The diagnosis of hypothyroidism may not be easy, because of hypothyroidism intrinsic features, especially the non-specific signs, as well as the lack of an effective assay to evaluate thyroid's hormone production. Therefore, the success of the diagnosis relies on a correct evaluation of the patient's anamnesis, clinical signs, blood analyses data and thyroid function tests.

Some non-thyroidal disorders may cause a lowering in serum thyroid hormone concentrations, therefore interfering in the result of the thyroid function tests, such states are known as euthyroid sick syndrome. There are also some drugs that can cause lowering in plasmatic levels of these hormones.

In this study, 10 dogs with hypothyroidism and 1 with euthyroid sick syndrome were observed during the curricular work accomplished at the School Hospital, Faculty of Veterinary Medicine. These dogs presented a large variety of clinical signs, the most prevalent being: lethargy, weight gain, exercise intolerance, seborrhea sicca, hyperpigmentation and dry and brittle coat. The most prevalent blood analyses findings in the study were: hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and a mild normocytic, normochromic anemia.

In all cases in this study, the therapy consisted in oral administration of levothyroxin (tablet form), synthetic thyroxine, and the initial dosage was 20 µg/kg *per os* every 12 hours.

Keywords: hypothyroidism, dog, euthyroid sick syndrome, *l*-thyroxine

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice de figuras	ix
Índice de gráficos.....	ix
Índice de tabelas	x
Índice de abreviaturas e símbolos	x
I. Introdução	1
II. Revisão Bibliográfica sobre Hipotiroidismo canino	4
1. Fisiologia da glândula tiróide	4
2. Etiopatogenia	8
3. Epidemiologia	10
4. Sinais clínicos	11
4.1. Diminuição da taxa metabólica	11
4.2. Alterações dermatológicas	12
4.3. Alterações reprodutivas	14
4.4. Alterações neurológicas	14
4.5. Alterações cardiovasculares	17
4.6. Alterações oftalmológicas	18
4.7. Sinais típicos de hipotiroidismo secundário	19
4.8. Sinais típicos de hipotiroidismo congénito	19
5. Alterações laboratoriais	20
6. Diagnóstico	20
6.1. Concentração sérica de tiroxina total (tT ₄)	22
6.2. Concentração sérica de triiodotironina total (tT ₃)	23
6.3. Concentração sérica de tiroxina livre (fT ₄)	23
6.4. Concentração sérica basal de TSH	24
6.5. Teste de estimulação com TSH	25
6.6. Teste de estimulação com TRH	26
6.9. Diagnóstico de tiroidite linfocitária	28
6.10. Biópsia de tiróide	30
6.11. Despiste genético de hipotiroidismo	31
7. Síndrome do eutiroides doente	31

8. Efeito dos fármacos na função tiroideia	34
9. Testes de função com resultados inconclusivos.....	37
10. Diagnóstico terapêutico	37
11. Diagnóstico em animais previamente tratados com <i>l</i> -tiroxina.....	37
12. Tratamento e monitorização	38
12.1. Ajustes na terapêutica no caso de haver doenças concomitantes	41
12.2. Causas de insucesso terapêutico	41
12.3. Tirotoxicose.....	42
13. Prognóstico	42
III- Estudo Retrospectivo de cães com Hipotiroidismo canino observados durante o estágio curricular no Hospital Escolar da FMV	43
1. Material e métodos.....	43
2. Resultados.....	44
2.1. Caracterização da amostra	44
2.2. Sinais clínicos.....	45
2.3. Alterações laboratoriais	46
2.4. Exames complementares.....	48
2.5. Diagnóstico de hipotiroidismo nos cães do estudo	49
2.6. Terapêutica instituída inicialmente	49
2.8. Monitorização da terapêutica para hipotiroidismo	50
2.9. Caso de síndrome do eutiroides doente.....	50
3. Discussão	51
3.1. Caracterização da amostra	51
3.2. Sinais clínicos.....	52
3.3. Alterações laboratoriais	53
3.4. Doenças concomitantes	54
3.5. Testes de função tiroideia	54
3.6. Diagnóstico de hipotiroidismo nos cães do estudo	55
3.7. Monitorização da terapêutica	55
3.8. Caso de síndrome do eutiroides doente.....	56
3.9. Limitações do estudo retrospectivo	57
4. Conclusão	57
IV. Bibliografia.....	59
V -Anexos.....	66

Anexo 1. Identificação da população de canídeos com Hipotiroidismo canino observados durante o estágio no Hospital escolar da FMV.....	66
Anexo 2. Resultados dos questionários efectuados na consulta em que suspeitou de Hipotiroidismo canino.....	67
Anexo 3. Resultados dos hemogramas efectuados aos canídeos com Hipotiroidismo canino observados durante o estágio curricular no Hospital Escolar da FMV.....	69
Anexo 4. Resultados das Bioquímicas sanguíneas da população total de canídeos com Hipotiroidismo canino observados durante o estágio curricular no Hospital Escolar da FMV.	70
Anexo 5. Resultados dos testes de função tiroideia da população total de canídeos com Hipotiroidismo canino observados durante o estágio curricular no Hospital Escolar da FMV.	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fenda do palato em gato.....	1
Figura 2. Consulta de Oftalmologia – Catarata.....	1
Figura 3. Consulta de animais exóticos – Chinchila.....	1
Figura 4. Hérnia peritoneo-pericárdica	2
Figura 5. Exérese cirúrgica de um adenocarcinoma gástrico	3
Figura 6. Imagem histológica da glândula tiróide	4
Figura 7 . Síntese e secreção das hormonas da tiróide.....	5
Figura 8. Imagem histológica de tiroidite linfocitária	9
Figura 9. Imagem histológica de atrofia da glândula tiróide.....	10
Figura 10. Cão com alopecia bilateral	12
Figura 11. Mixedema da face	13

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição da população em relação ao sexo	44
Gráfico 2. Distribuição do estímulo iatrotópico na população em estudo (em frequência absoluta e relativa)	45
Gráfico 3. Distribuição dos sinais clínicos e dos dados da história pregressa (frequência relativa e absoluta).	46

Gráfico 4. Distribuição das alterações bioquímicas tendo em conta a frequência relativa	47
Gráfico 5. Distribuição dos resultados dos testes funcionais da tiróide nos animais do estudo	48

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Recomendações para abordagem do diagnóstico de hipotireoidismo (adaptado de Nelson & Feldman, 2004)	21
Tabela 2. Distribuição da população em relação à raça	44
Tabela 3. Resultados dos Hemogramas da população do estudo	47
Tabela 4. Alterações dos parâmetros bioquímicos na população em estudo	47

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

% - Percentagem

µg – Micrograma

AAS – Ácido Acetilsalicílico

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

ATP – Adenosina Trifosfato

BID – A cada 12 horas

cTSH – Tirotropina canina

CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

CK – Creatina Quinase

DIT – Diiodotirosina

FAS – Fosfatase Alcalina Sérica

fT₄ – Tiroxina Livre

GI – Tracto Gastrointestinal

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

¹³¹I – Radioisótopo do Iodo

IFI – Imunofluorescência Indirecta

K⁺ - Ião Potássio

Kg – Quilograma

L – Litro

l-tiroxina – Levotiroxina, isómero funcional da tiroxina
MCSA – Maximum Cross-sectional Surface Area
mg – Miligrama
MHC – Complexo Maior de Histocompatibilidade
MIT – Monoiodotirosina
mV – Milivolt
Na⁺ - Ião Sódio
nmol - Nanomole
PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina
PD – Polidipsia
pH – Potencial de hidrogénio
PO – Via *per os*
PU – Poliúria
RIA – Radioimunoensaio
rT₃ – Triiodotironina Reversa
SCE – Society for Comparative Endocrinology
SID – A cada 24 horas
T₃ – Triiodotironina
T₄ - Tiroxina
TAC – Tomografia Axial Computadorizada
TBG – Globulina Transportadora de Tiroxina
^{99m}TcO₄⁻ - Ião Pertecnetato
TgAA – Anticorpo anti-tiroglobulina
Tgb – Tiroglobulina
TID – A cada 8 horas
TRH – Hormona Libertadora de Tirotropina
TSH – Tirotropina
TTA – Tibial Tuberosity Advance
tT₃ – Triiodotironina Total
tT₄ – Tiroxina Total
VCM – Volume Corpuscular Médio

I. INTRODUÇÃO

O estágio curricular decorreu no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, sob a orientação do Professor Doutor José Henrique Duarte Correia, e co-orientação da Dra. Joana Vidal Pontes. O estágio teve início no dia 15 de Setembro de 2008 e término no dia 14 de Fevereiro de 2009, com uma carga horária total de 944 horas.

Durante o decorrer do estágio, o autor teve a oportunidade de participar activamente nos diversos serviços que compõem o Hospital, nomeadamente no de Medicina Interna (onde efectuou 504 horas da carga horária total), no de Imagiologia (com 120 horas dispendidas), Cirurgia (com 80 horas da carga horária total) e no serviço de Internamentos (com 240 horas).

No serviço de Medicina Interna pôde assistir e participar activamente nas consultas externas, no decorrer das quais o autor efectuava a história pregressa e, a par com o Médico Veterinário assistente, realizava o exame físico completo do animal (Figura 1). Posteriormente eram discutidos os diagnósticos diferenciais e decididos quais os exames complementares de diagnóstico a realizar. Por fim era debatida qual a melhor terapêutica a instituir em cada caso. Para além das consultas de primeira opinião, o autor pôde assistir a consultas de referência, nomeadamente, de Ortopedia, Cardiologia, Oftalmologia (Figura 2), Neurologia, Reprodução, Comportamento Animal e consultas de Animais Exóticos (Figura 3).

Figura 1. Fenda do palato em gato (fotografia original)



Figura 2. Consulta de Oftalmologia – Catarata (fotografia original)

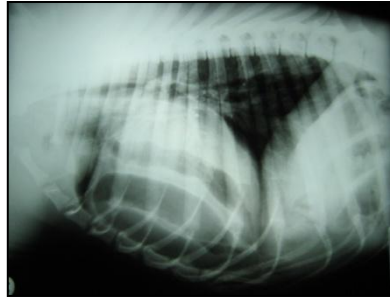


Figura 3. Consulta de animais exóticos – Chinchila (fotografia original)



No serviço de Imagiologia teve a oportunidade de participar activamente na realização de radiografias (Figura 4), tomografias axiais computadorizadas (TACs) e ultrassonografias. Por ser uma área de interesse do autor, ao longo do estágio teve a oportunidade de observar e praticar ultrassonografia, nomeadamente ultrassonografias abdominais com o acompanhamento da Dra Joana Vidal Pontes bem como ecocardiografias sob a orientação do Dr José Miguel Matos e Dr Nuno Félix.

Figura 4. Hérnia peritoneo-pericárdica (fotografia original)



No serviço de Internamento eram realizados turnos de vinte e quatro horas, nos quais era efectuado todo o maneio dos animais, desde a monitorização, à administração de medicação, à alimentação, aos cuidados de higiene e ao passeio no exterior.

Em Cirurgia as tarefas consistiram na preparação do paciente, auxílio do médico cirurgião como ajudante de cirurgia ou na monitorização da anestesia e acompanhamento do pós-operatório. O pós-operatório também incluiu as consultas de seguimento da cirurgia, nestas era verificada a evolução da cicatrização, eram aplicados pensos e removidos os pontos. Em alguns casos o acompanhamento pós-cirúrgico incluiu a realização de fisioterapia. Foram observados vários tipos de cirurgias dentro das áreas da Ortopedia, Tecidos Moles e Neurocirurgia. As cirurgias observadas com maior frequência foram as orquiectomias de gatos, ovariectomias electivas e mastectomias devidas a neoplasias mamárias em gatas e cadelas. Cirurgias menos frequentes incluíram: gastrectomia parcial e piloroplastia para resolução de adenocarcinoma gástrico em cão (Figura 5); amputação de membro posterior em gato devido a fibrosarcoma e execução da técnica de avanço da tuberosidade tibial (TTA), para resolução de ruptura de ligamento cruzado cranial em cão.

Figura 5. Exérese cirúrgica de um adenocarcinoma gástrico (fotografia original)



Adicionalmente, participou em reuniões semanais de carácter didáctico, com a co-orientadora Dra Joana Vidal Pontes, nas quais eram abordados temas da área clínica. Foram consideradas várias temáticas, das quais há a destacar: a abordagem à anemia canina e felina; a insuficiência renal aguda e crónica; as doenças do foro hepático e exame neurológico.

Para o tema da Dissertação da Tese de Mestrado em Medicina Veterinária, foi escolhido o assunto “ Hipotireoidismo canino”. Esta entidade patológica despertou o interesse do autor, pois é uma doença endócrina muito frequente na população canina e ainda porque o seu diagnóstico pode não ser simples para o Médico Veterinário. A dissertação encontra-se dividida em duas partes; a primeira parte consiste numa revisão bibliográfica sobre o Hipotireoidismo canino e a segunda parte é constituída por um estudo retrospectivo de alguns casos de Hipotireoidismo canino que o autor acompanhou durante o período do estágio curricular. Ainda dentro do tema Hipotireoidismo canino, dedicou-se uma atenção especial à síndrome do eutiroides doente.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE HIPOTIROIDISMO CANINO

1. Fisiologia da glândula tiróide

A tiróide desempenha um papel muito importante na regulação metabólica do organismo, sendo composta por dois lobos ovais alongados e bem individualizados, situando-se cada um lateralmente à porção inicial da traqueia, os lobos da traqueia podem ocasionalmente estar unidos por istmo estreito (Dyce, Sack & Wensing, 2002; Siegel, 1977).

A unidade funcional da glândula tiróide é o folículo, uma estrutura de arranjo celular esférico, que contém no seu interior um colóide proteináceo muito rico numa glicoproteína chamada tiroglobulina (Tgb)(Figura 6). Estas unidades funcionais constituem a principal forma de produção e armazenamento das hormonas da tiróide (Feldman & Nelson, 2004).

As células foliculares tomam diferentes formas consoante o nível de actividade da glândula. Deste modo, a sua forma cúbica representa o estado quiescente, enquanto que a colunar corresponde ao seu estado activo.

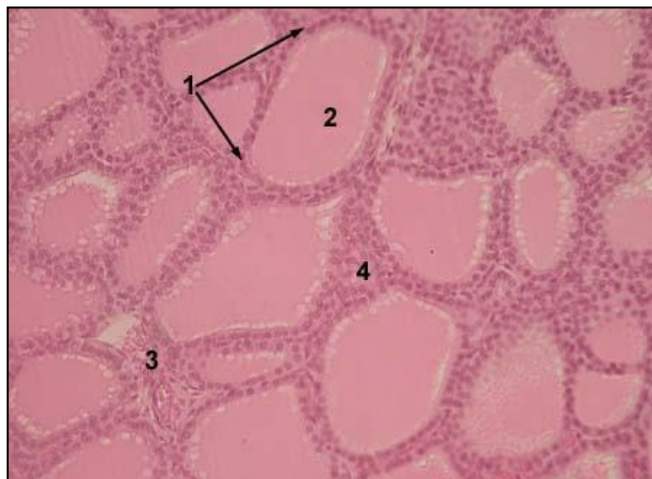
Outras células endócrinas importantes presentes na tiróide são as células parafoliculares (ou células C) que estão maioritariamente localizadas nos espaços interfoliculares. Estas células segregam calcitonina que é uma importante hormona na regulação do metabolismo do cálcio (Cunningham, 2004).

Para que haja uma síntese normal de hormonas da tiróide tem de haver uma adequada ingestão de iodo. Após a ingestão, o iodo é convertido em iodeto no intestino, e depois transportado para a tiróide, onde as células foliculares o interiorizam por transporte activo. Desta maneira consegue-se que as concentrações de iodeto intracelular sejam de 25 a 200 vezes maiores que os níveis extracelulares.

Como referido anteriormente, os folículos têm no interior tiroglobulina, uma proteína de grandes dimensões

que é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso e aparelho de Golgi das células foliculares. Cada molécula de tiroglobulina contém cerca de 70 resíduos de tirosina, e são estes o substrato que se vai combinar com o iodo para a formação das hormonas da tiróide. Da

Figura 6. Imagem histológica da glândula tiróide



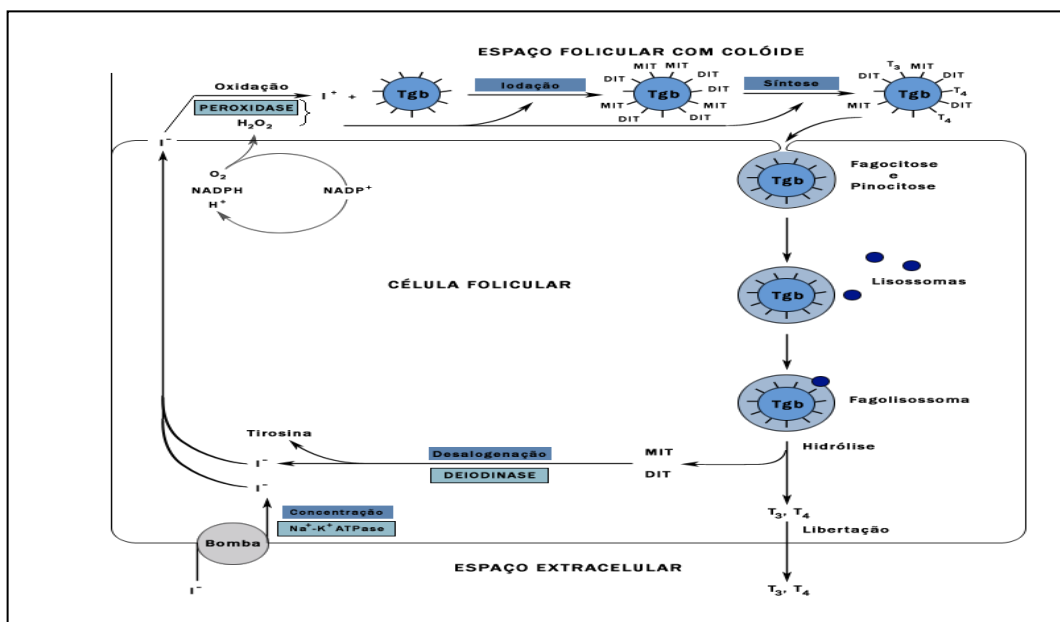
Legenda: 1- Folículo tireoideu, 2- cavidade do folículo preenchida por colóide, 3- vaso sanguíneo, 4- Células parafoliculares (células C), (adaptado de Bell, Latimer, LeRoy & Moore, 2005)

iodação das tirosinas podem resultar dois produtos, a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT). O emparelhamento de duas tirosinas iodadas resulta na formação das principais hormonas da tiróide: duas moléculas de diiodotirosina formam a tiroxina (T_4), e a combinação duma molécula de diiodotirosina com uma de monoiodotirosina dá origem à triiodotironina (T_3) (Guyton & Hall, 2001).

A glândula tiróide é única na capacidade de armazenamento de grandes quantidades de hormona. Desta forma, os efeitos fisiológicos da falta de hormonas tiroideias, só são notórios alguns meses após a cessação do funcionamento da tiróide (Guyton & Hall, 2001).

Para que as hormonas sejam libertadas da glândula, a tiroglobulina, com os seus resíduos de T_3 e T_4 , monoiodotirosina e diiodotirosina, deve ser translocada para a célula folicular. Ao entrar na célula as vesículas de endocitose encerrando Tgb fundem-se com os lisossomas, e as enzimas lisossómicas efectuam a separação tanto das tirosinas como das tironinas iodadas. (Cunningham, 2004). Posteriormente, as tironinas são libertadas através da membrana basal (passam livremente através da membrana celular), sendo que a iodotirosina-desalogenase realiza a desiodação da monoiodotirosina e da diiodotirosina. O iodeto e as moléculas de tirosina resultantes da acção enzimática são recicladas para formar novas hormonas em associação com a tiroglobulina (Cunningham, 2004) (Figura 7).

Figura 7 . Síntese e secreção das hormonas da tiróide



Legenda: Tgb- tiroglobulina, MIT- monoiodotirosina, DIT- diiodotirosina, T_3 - triiodotironina, T_4 - tiroxina. (Adaptado de Guyton & Hall, 2001).

A formação de T_3 ocorre maioritariamente fora da glândula tiróide pela remoção de um átomo de iodo da T_4 . Os órgãos que contêm a maior concentração de enzimas catalizadoras desta reacção são o fígado e os rins, embora o tecido muscular produza mais T_3 em relação ao seu peso relativo (Guyton & Hall, 2001).

A partir da desiodação da tiroxina podem formar-se duas hormonas, a triiodotironina (T_3) e um isómero, a triiodotironina reversa (rT_3). A T_3 tem grande actividade biológica ao contrário da rT_3 , a qual é formada apenas pela desiodação extra-tiroideia (Feldman & Nelson, 2004).

À semelhança das hormonas lipossolúveis, as hormonas da tiróide são transportadas no sangue por proteínas específicas. Existe uma série de proteínas encarregadas pelo transporte das hormonas, dentro das quais se destaca a globulina transportadora de tiroxina (TBG). Esta possui alta afinidade pela T_4 , mas a sua baixa concentração plasmática resulta numa baixa capacidade funcional. A TBG é também importante no transporte da T_3 . Do mesmo modo, a albumina é também importante no transporte das hormonas da tiróide, tendo como características uma baixa afinidade para a ligação às hormonas, e, por outro lado, uma elevada capacidade funcional resultante da sua alta concentração plasmática (Cunningham, 2004).

Na ausência de TBG, a albumina torna-se a proteína mais importante no transporte das hormonas tiroideias. Há ainda outra proteína plasmática, a pré-albumina ligadora de tiroxina, que é específica para a T_4 e tem especificidade e capacidade funcional intermédias entre a TBG e a albumina (Cunningham, 2004).

Por serem hormonas lipossolúveis, a sua concentração livre no plasma é reduzida para interagir com os receptores situados nas células dos tecidos-alvo. A quantidade de hormona tiroideia livre no plasma dos cães é cerca de 1% no caso da T_4 e um pouco mais de 1% no caso da T_3 .

O equilíbrio entre hormonas ligadas e livres é facilmente alterado por situações fisiológicas e farmacológicas, entre as quais o aumento da concentração de estrogénios que ocorre durante a gestação. Os estrogénios promovem o aumento da síntese de TBG pelo fígado com consequente desvio para a forma ligada (Cunningham, 2004).

O efeito base das hormonas da tiróide é o aumento da transcrição genética dum grande número de genes. Assim, potencialmente, em todas as células do corpo serão sintetizadas grandes quantidades de proteínas transportadoras, proteínas estruturais, enzimas e outras substâncias. O resultado geral da acção destas hormonas é, por conseguinte, um aumento do metabolismo em todas as partes do organismo (Guyton & Hall, 2001). Um dos efeitos descritos é o efeito positivo que têm no consumo de oxigénio por parte dos tecidos, provocando o aumento da produção de calor. Este efeito é conhecido como efeito calorigénico.

As hormonas da tiróide afectam também o metabolismo dos carboidratos por diversas vias incluindo, a absorção intestinal de glicose e a facilitação do seu transporte para dentro das células musculares e adiposas. Adicionalmente, as hormonas da tiróide facilitam a captação celular da glicose mediada pela insulina. A formação do glicogénio é estimulada por baixas concentrações de hormona tiroideia; por outro lado, em presença de altas concentrações verifica-se o efeito contrário, isto é, a estimulação da glicogenólise (Cunningham, 2004).

As hormonas da tiróide, juntamente com a hormona do crescimento, são necessárias para um crescimento e desenvolvimento normais. Isto acontece, em parte, porque estas hormonas favorecem o aumento da captação de aminoácidos pelos tecidos e sistemas enzimáticos que estão envolvidos na síntese proteica (Cunningham, 2004).

Apesar das hormonas da tiróide afectarem todos os processos do metabolismo dos lípidos, o mais importante é a influência que têm sobre a lipólise. Um efeito em particular destas hormonas é a tendência para a redução dos níveis plasmáticos de colesterol, fosfolípidos e triglicéridos. Este efeito é maioritariamente notado quando há uma hiper ou hipofunção da glândula tiróide. A hiperfunção tiroideia reflecte-se numa diminuição da concentração plasmática destas substâncias, enquanto que a hipofunção resulta no seu marcado aumento. (Guyton & Hall, 2001).

As hormonas da tiróide têm também um efeito acentuado sobre os sistemas nervoso e cardiovascular. O tónus simpático é aumentado pela presença das hormonas tiroideias, pensando-se que ocorra estimulação pela tiroxina dos receptores β -adrenérgicos existentes nos tecidos-alvo de catecolaminas, das quais são exemplos a adrenalina e a noradrenalina. As hormonas da tiróide são também importantes no desenvolvimento das estruturas do sistema nervoso central em fetos e recém-nascidos, podendo haver um subdesenvolvimento mental em indivíduos que não tiveram exposição adequada às hormonas tiroideias nessas fases (Cunningham, 2004).

A tirotropina (TSH) é a hormona mais importante na regulação da actividade tiroideia. A sua secreção é regulada por um mecanismo de retroalimentação negativa exercida pelas hormonas da tiróide ao nível do hipotálamo (inibem a secreção da TRH) e ao nível da hipófise (inibindo a secreção de TSH) (Cunningham, 2004).

Há algumas substâncias que podem bloquear a absorção de iodo ou torná-lo inapto para as ligações orgânicas. Nesta situação ocorre diminuição da produção de hormonas por parte da tiróide. Por vezes, esta incapacidade em produzir hormonas conduz ao aumento do tamanho da glândula, dando origem a uma afecção conhecida como bócio. Certos vegetais contêm uma substância chamada progoitrina, que é depois convertida em goitrina no aparelho digestivo, que actua sobre o iodo impedindo a sua ligação orgânica. De igual modo, outros compostos

com relativa acção anti-tiroideia são os tiocianatos, os quais interferem na captação do iodo por parte da tiróide. O aumento da ingestão de iodo pode superar o efeito dos tiocianatos, mas dificilmente supera os da goitrina. Existem ainda outras drogas que podem influenciar a actividade da tiróide e que serão discutidas mais à frente (Cunningham, 2004).

2. Etiopatogenia

O hipotiroidismo pode dever-se a uma anomalia em qualquer parte do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Assim, pode ser classificado de hipotiroidismo primário, se a sua causa tiver origem na tiróide, secundário se for situada na hipófise, e terciário se a mesma residir no hipotálamo (Scott-Moncrieff, 2007).

O hipotiroidismo pode ainda ser classificado de acordo com a altura em que este se estabelece, podendo ser de origem congénita ou adquirido.

O hipotiroidismo de origem congénita pode dever-se a defeitos na quantidade de TSH, disormonogénese da hormona tiroideia ou defeitos no desenvolvimento da glândula tiróide. O hipotiroidismo congénito pode ainda estar associado a panhipopituitarismo (Ettinger & Feldman, 2005).

Apesar de, na maior parte dos casos de hipotiroidismo congénito canino não se observar a ocorrência de bócio, quando existe falha na produção de TSH por parte da hipófise este pode desenvolver-se, com evidência histológica de hiperplasia folicular.

Foi documentado bócio associado a hipotiroidismo num Fox terrier miniatura e em Rat terriers, cuja causa foi descrita como sendo uma mutação no gene que codifica a tiroperoxidase (Fyfe *et al.*, 2003; Pettigrew *et al.*, 2007).

O défice de produção de TSH é uma das possíveis causas para o hipotiroidismo juvenil em raças grandes como o Schnauzer gigante (Greco *et al.*, 1991), Boxer (Mooney & Anderson, 1993) e Scottish Deerhound (Robinson, Shaw, Stanley & Wyburn, 1988).

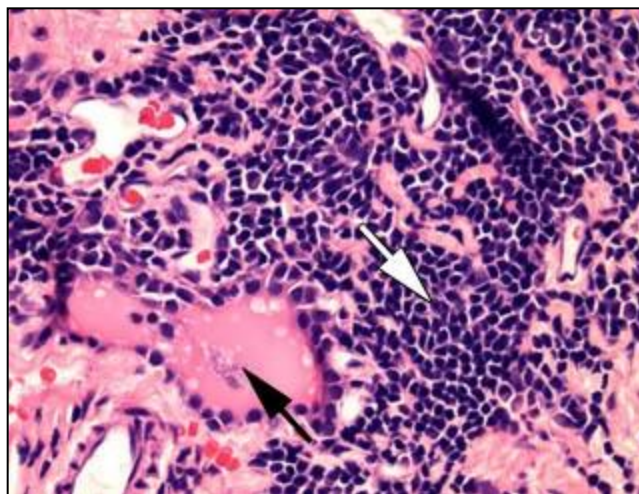
O hipotiroidismo terciário ainda não foi confirmado em cães. Contudo, há alguns casos de hipotiroidismo congénito que foram descritos, antes da possibilidade do uso do teste de estimulação com TSH, o que dificulta a distinção entre hipotiroidismo secundário e terciário (Scott-Moncrieff, 2007).

O hipotiroidismo adquirido pode ser de origem primária ou secundária, sendo as causas de origem primária: (1) a tiroidite linfocitária, (2) a atrofia tiroideia, podendo esta ser de origem idiopática ou um estadio final de tiroidite linfocitária, (3) e por fim, a neoplasia tiroideia primária ou metastática

De entre as causas de hipotireoidismo secundário adquirido destaca a neoplasia da hipófise. Aproximadamente 50% dos casos de hipotireoidismo adquirido são devidos a tiroidite linfocitária (Ettinger & Feldman, 2005). Nesta afecção, a glândula pode apresentar um tamanho normal ou estar atrofiada, com infiltração difusa ou multifocal de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Os folículos que não estão afectados adquirem uma dimensão menor, e no colóide podem-se encontrar as infiltrações celulares acima referidas em conjunto com células foliculares degeneradas. Com a evolução da tiroidite linfocitária, o parênquima da glândula vai sendo substituído por tecido fibroso (Ettinger & Feldman, 2005). A tiroidite linfocitária é também conhecida como tiroidite autoimune e, como tal, pode ser diagnosticada pela presença de anticorpos contra a tireoglobulina ou outros componentes da célula folicular (Feldman & Nelson, 2004).

A progressão desta afecção é muito lenta e os sinais de hipotireoidismo só se revelam quando já existem alterações histológicas extensas do parênquima glandular (como apresentado na figura 8). Esta afecção pode ser hereditária (Benjamin *et al.*, 1996; Benjamin *et al.*, 1998; Conaway, Padgett, Bunton, Nachreiner & Hauptman, 1985), e em alguns casos a tiroidite linfocitária pode ser parte de uma poliendocrinopatia imuno-mediada (Feldman & Nelson, 2004; Graham, Nachreiner, Refsal & Provencher-Bolliger, 2001). A atrofia idiopática da tiróide é caracterizada pela perda de tecido glandular e substituição do mesmo por tecido adiposo ou fibroso (Figura 9). A etiologia desta afecção ainda não é completamente conhecida; no entanto, pensa-se que poderá dever-se a um conjunto de alterações patológicas primárias. Sabe-se hoje, que uma parte destes casos corresponde a uma fase final de tiroidite linfocitária (Graham *et al.*, 2001).

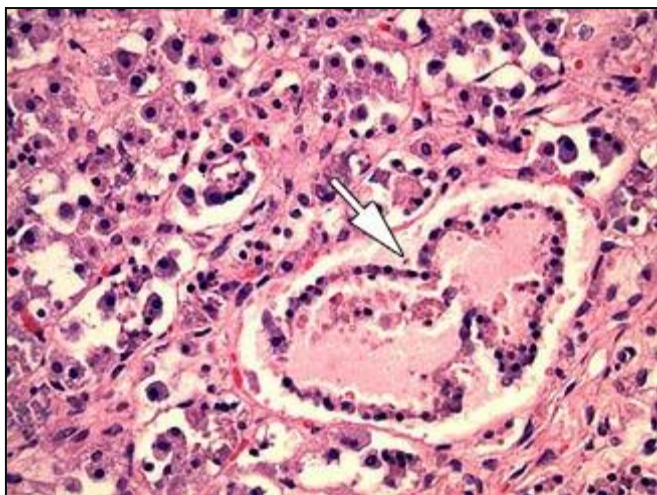
Figura 8. Imagem histológica de tiroidite linfocitária



Legenda: Tiroidite linfocitária em que se pode ver um folículo da glândula tiróide (seta negra) rodeado de uma densa infiltração de linfócitos e plasmócitos (seta branca) (adaptado de Bell *et al.*, 2005)

O hipotireoidismo pode também ser provocado por infiltração neoplásica bilateral do tecido

Figura 9. Imagem histológica de atrofia da glândula tireóide



Legenda: um folículo da glândula tireóide com colóide e células epiteliais degeneradas (seta branca) (adaptado de Bell *et al.*, 2005).

hipofisárias. As alterações histopatológicas tireóideas observadas no hipotireoidismo secundário são o aplanamento das células epiteliais foliculares e distensão dos folículos por colóide (Greco *et al.*, 1991).

Estão ainda descritas formas iatrogênicas de hipotireoidismo como as decorrentes do tratamento com ^{131}I odo, da administração de drogas com efeito anti-tiroideu, da administração prolongada de glucocorticóides e das tireoidectomias. Os casos em que a tireoidectomia causa hipotireoidismo permanente são raros, porque há quase sempre tecido tiroideu acessório que vai substituir as funções da tireóide (Ettinger & Feldman, 2005).

3. Epidemiologia

A incidência do hipotireoidismo canino que está descrita é de entre 0,2% e 0,8% (Panciera, 1994b; Dixon, Reid & Mooney, 1999). A idade média do diagnóstico é os 7 anos com um intervalo entre os 6 meses de idade e os 15 anos (Ettinger & Feldman, 2005).

Embora um estudo feito nos EUA refira que nos animais castrados (fêmeas e machos) a incidência de hipotireoidismo é maior e que as raças com maior predisposição são os Golden retriever, Doberman pinscher e raças indeterminadas (Panciera, 1994b), num outro estudo mais recente feito no Reino Unido não se encontrou qualquer relação da incidência da doença com uma raça ou estado reprodutivo (Dixon *et al.*, 1999).

glandular da tireóide, podendo essa ser primária ou metastática (Marks, Koblik, Hornof, & Feldman, 1994). Benjamin *et al.*, (1996) afirmam que a tireoidite linfocitária pode ser um factor predisponente para o desenvolvimento de neoplasia tireóidea.

Os sinais de hipotireoidismo só são notórios quando 75% da massa tireóidea está lesada (Ettinger & Feldman, 2005). Apesar de raras, podem também observar-se formas de hipotireoidismo adquirido secundário, como as neoplasias e as malformações

4. Sinais clínicos

As hormonas da tiróide influenciam o funcionamento de muitos órgãos; assim, o hipotiroidismo poderá ser incluído em muitos diagnósticos diferenciais. Os sinais clínicos de hipotiroidismo podem ser inespecíficos e aparecer de forma insidiosa, o que faz com que existam diversas formas de apresentação inicial da doença (Scott-Moncrieff, 2007).

Os sinais clínicos mais comuns são os associados à diminuição do metabolismo basal e os sinais dermatológicos. Podemos também encontrar no hipotiroidismo manifestações patológicas do sistema nervoso, aparelho cardiovascular, aparelho genital feminino. Outros sinais que têm sido associados ao hipotiroidismo sem grande evidência de relação causal incluem as alterações de comportamento, infertilidade masculina, afecções oculares, coagulopatias e afecções gastrointestinais (Scott-Moncrieff, 2007).

4.1. Diminuição da taxa metabólica

As hormonas da tiróide influenciam a taxa metabólica aumentando o metabolismo basal e o consumo de oxigénio na maior parte dos tecidos do corpo. Assim, uma diminuição da concentração de hormonas da tiróide provoca uma diminuição do metabolismo basal e o aparecimento dos sinais associados.

Os sinais clínicos mais frequentemente associados à diminuição da taxa metabólica incluem letargia, fraqueza, ganho de peso, intolerância ao exercício e intolerância ao frio (Panciera, 1994b; Dixon *et al.*, 1999).

A obesidade ou aumento de peso está descrito em 44% a 47% dos cães com hipotiroidismo. Contudo, é preciso ter em mente que a sobrenutrição é mais comum que o hipotiroidismo em animais obesos. A letargia ou fraqueza foi descrita em 20% dos animais num estudo nos EUA e em 76% num estudo efectuado no Reino Unido (Panciera, 1994b; Dixon *et al.*, 1999). Esta diferença pode ser reflexo das diferenças de apresentação e da gravidade da doença no momento da consulta.

Com o objectivo de determinar o nível do metabolismo basal, foi realizado um estudo sobre o consumo de energia em descanso em cães hipotiroideus antes e depois do tratamento com *l*-tiroxina. Uma das conclusões desse trabalho foi que os animais com hipotiroidismo tinham menor consumo de energia em descanso quando comparados com os animais saudáveis (Greco, Rosychuk, Ogilvie, Harpold & Van Liew, 1998). Após tratamento adequado com *l*-tiroxina os animais com hipotiroidismo voltaram a ter valores normais de consumo de energia em descanso. Um dado curioso relatado no mesmo trabalho foi que, apesar de terem diminuição do consumo de energia em descanso, apenas 50% dos animais com hipotiroidismo tinham sinais de diminuição do metabolismo basal.

4.2. Alterações dermatológicas

As hormonas tiroideias são importantes para o normal funcionamento cutâneo, sendo que as alterações dermatológicas são descritas em 60 a 80% dos cães hipotiroideus (Panciera, 1994b; Dixon *et al.*, 1999). Os sinais de diminuição da taxa metabólica em conjunto com os sinais dermatológicos devem aumentar a suspeita clínica de hipotiroidismo. Dixon *et al.* (1999) relatou que 68% dos animais com hipotiroidismo tinham sinais de diminuição da taxa metabólica em conjunto com sinais dermatológicos.

Figura 10. Cão com alopecia bilateral (fotografia original)



Legenda: Alopecia bilateral devido a hipotiroidismo.

Pensa-se que as hormonas da tiróide sejam necessárias para iniciar a anagénesse folicular. Como tal, os cães com hipotiroidismo podem ter alopecia ou atraso no crescimento do pêlo após tricotomia. A alopecia observada nos cães com hipotiroidismo é normalmente bilateral simétrica e não pruriginosa. É mais evidente primariamente na zona do tronco, tórax ventral e cauda (Figura 10). A cabeça e parte distal dos membros são zonas do corpo que não são usualmente atingidas (Scott-Moncrieff, 2007).

O estado do pêlo em si pode também estar alterado, podendo apresentar-se quebradiço e ser facilmente destacado; a pelagem pode ser esparsa e a cor estar esbatida. Uma alteração notória em alguns cães resulta da perda dos pêlos primários, tendo aqueles uma aparência de pelagem esparsa ou “pelagem de cachorro” (Ettinger & Feldman, 2005).

Nalgumas raças pode predominar a retenção de pêlos em vez da perda, tendo a pelagem destes animais aparência de pelagem de cachorro e não a alopecia de características já descritas.

Num estudo em Beagles, aos quais foi induzido hipotiroidismo, não foi observada alopecia durante um período de 10 meses. No entanto, os cães com hipotiroidismo não tratado tinham uma maior percentagem de pêlos em telogénese e menor frequência de mudas de pêlo, que os animais tratados e ainda que os animais controlo (Credille *et al.*, 2001). Mais uma vez, é de salientar que, apesar de não ter sido observado alopecia nos animais deste estudo, noutras raças poderá ser mais evidente ou frequente a alopecia no hipotiroidismo.

Outras manifestações cutâneas que são comumente encontradas no hipotiroidismo incluem pele seca e escamosa, seborreia seca ou oleosa e piodermite superficial. Outras alterações

descritas incluem a hiperqueratose, hiperpigmentação, formação de comedões, otite ceruminosa, cicatrização difícil e formação de hematomas (Scott-Moncrieff, 2007).

Estas alterações podem ser consequentes da diminuição da síntese proteica, assim como da diminuição da actividade mitótica e do consumo de oxigénio por parte da pele, resultando em atrofia da epiderme, atrofia das glândulas sebáceas e queratinização anormal. Campbell e Davis (1990) afirmam que, as alterações na concentração de ácidos gordos na pele, podem também ter um papel preponderante nos problemas cutâneos observados no hipotiroidismo.

Acredita-se que o hipotiroidismo pode predispor para infecções cutâneas recorrentes. De facto, está descrito piodermite em 10% a 23% dos animais com hipotiroidismo (Panciera, 1994b; Dixon *et al.*, 1999; Greco *et al.*, 1998). Scott-Moncrieff (2007) refere ainda uma maior incidência na ocorrência de infecções por *Malassezia pachidermatis* e *Demodex canis* em cães com hipotiroidismo. Apesar das alopecias no hipotiroidismo serem de carácter não pruriginoso, no caso de estar em curso uma infecção secundária pode existir prurido.

Figura 11. Mixedema da face
(fotografia original)



O Mixedema (mucinose cutânea) é uma manifestação rara de hipotiroidismo, caracterizada por espessamento da pele sem que haja no entanto rugosidades. Manifesta-se principalmente nas faces lateral e dorsal da cabeça, nas pálpebras e estende-se ainda aos membros anteriores. O mixedema é provocado por deposição de ácido hialurónico na derme, que ocorre pelo decréscimo verificado nas hormonas da tiróide, que vai diminuir o catabolismo dos glicosaminoglicanos (Doliger *et al.*, 1995). O ácido hialurónico, sendo uma substância higroscópica, quando se acumula na derme vai torná-la edemaciada pela chamada de líquidos. Por esse motivo, a aparência que a face do animal toma

quando tem mixedema costuma designar-se por “facies trágica” (Figura 11).

A suplementação com *L*-tiroxina resolve o mixedema associado ao hipotiroidismo, com evidente melhoria dos sinais que lhe estão atribuídos. Uma rara complicação do mixedema é a formação de vesículas que têm no seu interior mucina e que originam pequenas protrusões à superfície da pele (Miller & Buerger, 1990).

4.3. Alterações reprodutivas

As alterações reprodutivas que estão normalmente associadas ao hipotireoidismo na fêmea são: aumento do intervalo inter-éstrico, estro silencioso, falhas no ciclo éstrico, aborto espontâneo, inércia uterina e crias subdesenvolvidas. Apesar destas alterações serem descritas ao nível do aparelho reprodutor em cadelas, a sua relação causal é fraca (Scott-Moncrieff, 2007). Em dois estudos retrospectivos verificou-se que apenas 1 em 111 cadelas apresentava intervalos inter-éstricos irregulares (Panciera, 1994b; Dixon *et al.*, 1999). Estão documentadas galactorreia e hiperprolactinémia em cadelas inteiras com hipotireoidismo (Cortese, Oliva, Verstegen, Ciaramella, & Persechino, 1997); sabe-se que, em humanos, o hipotireoidismo causa hiperprolactinémia e pensa-se que seja essa a causa da galactorreia.

As alterações reprodutivas atribuídas ao hipotireoidismo em canídeos machos são: diminuição da libido, atrofia testicular, hipospermia e azoospermia. Contudo, um estudo prospectivo no qual se induziu hipotireoidismo em 6 cães de raça Beagle com ^{131}I (radioisótopo do iodo) revelou não existirem quaisquer alterações. A produção diária de espermatozóides e a sua mobilidade não diferia significativamente face ao grupo controlo. Não foi também verificado diminuição da libido, nem qualquer diferença da qualidade dos espermatozóides, por um período de 2 anos (Johnson, Olivier, Nachreiner & Mullaney, 1999).

4.4. Alterações neurológicas

Tanto o sistema nervoso central, como o sistema nervoso periférico podem ser afectados pelo hipotireoidismo. Panciera (1994b), estudou retrospectivamente 66 cães com hipotireoidismo, tendo verificado a existência de alterações neurológicas em 19 (29%), apesar de, nem todos os sinais de alteração neurológica detectados poderem ser atribuídos somente ao hipotireoidismo. Num outro estudo com 50 cães, foram encontrados sinais de alterações neurológicas em apenas 3, o que revela que a incidência dos sinais neurológicos é muito variável (Dixon *et al.*, 1999). Os sinais mais frequentemente associados ao hipotireoidismo são relativos ao sistema nervoso periférico. A explicação para as alterações neurológicas no hipotireoidismo é ainda mal conhecida. Pensa-se que haja uma deficiência em ATP (adenosina tri-fosfato) o que leva a um mau funcionamento da bomba de Na^+/K^+ , provocando a diminuição da velocidade do transporte axonal e disfunção dos nervos periféricos (Scott-Moncrieff, 2007). No Homem, a mononeuropatia está descrita, como sendo motivada pela compressão das fibras nervosas pela mucina. No entanto, em cães ainda não se conseguiu demonstrar essa relação causal. Os sinais de afecção do sistema nervoso central podem ser explicados por doença aterosclerótica, alteração no metabolismo neuronal e alterações de excitabilidade neuronal atribuídas a uma deficiente libertação e reabsorção de neurotransmissores (Scott-Moncrieff, 2007). Há ainda

uma hipótese que defende, que a sua causa seja o deficiente transporte de hormonas tiroideias a nível cerebral (Higgins, Rossmeisl & Panciera, 2006).

A neuropatia periférica é a manifestação neurológica mais bem descrita no hipotiroidismo, sendo os cães idosos de raças grandes ou gigantes mais comumente afectados. Os sinais com maior incidência são a intolerância ao exercício, a fraqueza generalizada, a ataxia e a tetraparésia ou paralisia (Indrieri, Whalen, Cardinet & Holliday, 1987). Os sinais têm normalmente progressão lenta e podem começar com uma claudicação ligeira, evoluindo depois para parésia ou tetraparésia na maior parte dos cães. Ainda que raramente, pode haver uma progressão rápida dos sinais. Uma avaliação neurológica dos pacientes revela muitas vezes a existência de depressão, fraqueza generalizada, e défices propioceptivos nos membros posteriores (100%) e anteriores (63%). Os reflexos segmentares estão também diminuídos, sendo a sua incidência maior ao nível dos membros pélvicos (90%), em comparação com a sua incidência nos membros torácicos (45%) (Jaggy, Oliver, Ferguson, Mahaffey & Glaus, 1994). A afecção dos quatro membros é mais vulgar. Porém, nalguns animais os sinais começam nos membros posteriores e evoluem para os anteriores, ou apenas se manifestam nos posteriores. Scott-Moncrieff (2007) refere que em alguns animais afectados, há aumentos na concentração de creatinina-quinase (CK) e um aumento ligeiro a marcado na concentração de proteínas no líquido céfalo-raquidiano.

A avaliação histopatológica dos nervos afectados revela irregularidades na mielina, internodos intercalados e glóbulos internodais, enquanto que os dados da biópsia de músculo são compatíveis com atrofia neurogénica. Todos estes sinais vão gradualmente desaparecendo à medida que se faz uma correcta suplementação com *L*-tiroxina. Começam-se a notar melhorias ao fim de alguns dias, mas resolução completa dos sinais pode levar até dois meses (Scott-Moncrieff, 2007).

Num cão com hipotiroidismo foi documentado acalásia cricofaríngea, suspeitando-se que esta manifestação pudesse fazer parte duma polineuropatia (Bruchim, Kushnir, & Shamir, 2005). Este animal, para além da acalásia cricofaríngea, apresentava também na altura da consulta paraparésia com reflexos espinhais normais, e défices de propriocepção nos membros anteriores e posteriores. Após suplementação com *L*-tiroxina todos estes sinais foram resolvidos, atribuindo-se assim, a causa da acalásia cricofaríngea ao hipotiroidismo.

São também atribuídas ao hipotiroidismo alterações em múltiplos nervos cranianos (facial, trigémio e vestibulo-coclear), com ou sem alterações na postura e nos movimentos. Em muitos destes casos os sinais são multifocais e progressivos, sem quaisquer outros sinais de hipotiroidismo (Scott-Moncrieff, 2007). Estão descritos, tanto sinais de síndrome vestibular periféricos como centrais. Higgins *et al.* (2006) estudaram 10 cães com síndrome vestibular

central associado ao hipotireoidismo. Cinco dos cães afectados tinham lesões localizadas na região mielencefálica e 5 tinham lesão vestibulo-cerebelosa. Em dois dos 10 cães as alterações eram paroxísticas, enquanto nos restantes eram persistentes e progressivas. Em todos os animais os sinais involuíram após suplementação com *l*-tiroxina.

Está também documentado na literatura, a presença de megaesófago em conjunção com a presença de hipotireoidismo em cães. Contudo, o tratamento do hipotireoidismo não resolve o megaesófago (Jaggy *et al.*, 1994). Tal como noutras afecções, ainda não se conseguiu estabelecer uma relação entre a presença de megaesófago e o hipotireoidismo. Num estudo realizado em 4 cães com megaesófago, a suplementação com *l*-tiroxina resultou numa ligeira melhoria dos sinais clínicos, mas a avaliação através de raio-x mostrou a persistência de megaesófago em todos os casos após 2 meses de tratamento (Jaggy *et al.*, 1994). Existe ainda uma referência a quatro cães com hipotireoidismo e megaesófago, em que a suplementação com *l*-tiroxina resultou numa melhoria dos sintomas num dos 4 cães, apesar das melhorias terem persistido um ano após a cessação da terapêutica com *l*-tiroxina (Panciera, 1994b). Noutro estudo retrospectivo em cães com megaesófago adquirido, no qual se investigava uma possível relação entre este e a presença de hipotireoidismo, chegou-se à conclusão que o hipotireoidismo não era um factor de risco para o desenvolvimento de megaesófago (Gaynor, Shofer, & Washabau, 1997). No mesmo estudo concluiu-se também que a *miastenia gravis* era um factor predisponente para o desenvolvimento de megaesófago adquirido. A *miastenia gravis* pode estar associada a hipotireoidismo. Assim, os sinais de *miastenia gravis*, como a fraqueza muscular e o megaesófago, podem ser exacerbados se o animal tiver concomitantemente hipotireoidismo.

Embora com pouca frequência, podem verificar-se alterações ao nível das funções cerebrais como consequência do hipotireoidismo, resultantes dum coma devido ao mixedema, de aterosclerose ou dum tumor hipófisário (hipotireoidismo secundário) (Scott-Moncrieff, 2007). O coma devido a mixedema é uma complicação rara de hipotireoidismo, consiste em depressão profunda ou estupor, acompanhado de fraqueza severa, estado mental alterado, hipotermia, bradicardia, hipoventilação, hipotensão e inapetência (Henik & Dixon, 2000). As alterações analíticas mais frequentes nos animais afectados por coma de mixedema são anemia, hiperlipidémia, hipoglicémia, hiponatrémia e hipóxia.

Pullen & Hess (2006), efectuaram um estudo retrospectivo em 7 cães com coma devido a mixedema, e sugerem que o factor predisponente à ocorrência de coma possa ser uma infecção com doença concomitante, sem contudo terem conseguido demonstrá-lo.

Em todos os casos de coma devido a mixedema está indicado o uso de *l*-tiroxina por via endovenosa (Pullen & Hess, 2006).

Convulsões, desorientação, e *circling* podem acontecer em cães com hipotiroidismo devido à aterosclerose ou a hiperlipidémia severa. Todavia, as evidências de que o hipotiroidismo seja uma causa frequente de convulsões são poucas, tal como se verificou num estudo retrospectivo em 113 cães com convulsões, dos quais apenas 3 tinham hipotiroidismo (von Klopmann, Boettcher, Rotermund, Rohn & Tipold, 2006).

A epilepsia idiopática pode causar alterações no perfil de testes das hormonas da tiróide compatíveis com síndrome do eutiroides doente, logo pode haver um diagnóstico menos correcto de hipotiroidismo em animais que apresentam convulsões. Após o início da terapêutica anti-convulsão o diagnóstico pode ainda ser mais difícil devido ao facto destes fármacos poderem causar alterações nas concentrações séricas das hormonas da tiróide (Scott-Moncrieff, 2007).

As alterações do comportamento atribuídas ao hipotiroidismo incluem agressão e disfunção cognitiva. Indrieri *et al.* (1987), descrevem o caso de um cão com hipotiroidismo que apresentava polineuropatia e agressividade, alterações essas que desapareceram após a suplementação com *L*-tiroxina. O coma devido a mixedema e a aterosclerose podem causar disfunção cognitiva em alguns cães, contudo as alterações de comportamento são muito raras.

4.5. Alterações cardiovasculares

Há alterações cardiovasculares subtis que ocorrem no hipotiroidismo canino. Estas alterações podem ter efeito negativo a nível da condução do estímulo eléctrico, na contractilidade miocárdica, na frequência cardíaca e na função diastólica, podendo também haver alterações de actividade eléctrica (Scott-Moncrieff, 2007).

A diminuição da frequência cardíaca pode ser devida à diminuição do consumo de oxigénio por parte dos tecidos, por alteração da sensibilidade adrenérgica ou por efeitos directos das hormonas da tiróide no coração. A bradicardia é o sinal cardiovascular mais facilmente detectado e foi encontrado em 5-26% dos casos de hipotiroidismo (Panciera, 2001; Panciera, 1994a).

Cães com hipotiroidismo podem apresentar bloqueios átrio-ventriculares de primeiro e segundo grau (Panciera, 1994a; Swinney & Malik, 1998). Outra alteração comum no traçado electrocardiográfico é a diminuição da voltagem das ondas P e R, havendo diminuição para menos de 1.5mV da onda R em cerca de 75% dos casos (Panciera, 1994a). Apesar de não se saber ao certo a razão para a alteração da voltagem da onda R, pensa-se que a obesidade, a diminuição da massa do miocárdio ou a diminuição da quantidade de sangue circulante que estão presentes no hipotiroidismo possam contribuir (Panciera, 2001).

Para além destas, também há alterações do sistema circulatório, de entre as quais se destacam a diminuição do volume de sangue circulante e o aumento da resistência vascular sistémica, que vão contribuir para a diminuição do débito cardíaco (Panciera, 2001).

Foi questionada a possível associação do hipotiroidismo com a cardiomiopatia dilatada na raça Doberman pinscher. Contudo, Calvert *et al.* (1998) verificaram não haver qualquer diferença na incidência de hipotiroidismo em dois grupos de Doberman pinscher, em que um grupo tinha cardiomiopatia dilatada e o outro não.

Está documentado uma melhoria a longo prazo na função miocárdica em dois Gran Danois que tinham hipotiroidismo e cardiomiopatia dilatada concorrentemente, devido à suplementação com *L*-tiroxina (Phillips & Harkin, 2003).

Há um estudo que refere que a suplementação com *L*-tiroxina pode ter ajudado na resolução de um derrame pericárdico (o líquido do derrame tinha uma grande concentração de colesterol) de um cão com hipotiroidismo (MacGregor *et al.*, 2004).

O hipotiroidismo é um factor de risco para o desenvolvimento de aterosclerose nos cães. A aterosclerose ocorre muito provavelmente devido à hipercolesterolémia que se desenvolve no hipotiroidismo. Apesar da aterosclerose ser uma complicação rara no hipotiroidismo, pode potenciar outras manifestações do sistema cardiovascular, tais como a fibrilhação atrial e a insuficiência cardíaca esquerda (Hess, Kass & Van Winkle, 2003).

As alterações que o hipotiroidismo causa na função eléctrica e miocárdica são bem conhecidas, mas o hipotiroidismo como entidade única raramente causa insuficiência cardíaca nos cães, apesar de cardiomiopatia dilatada e hipotiroidismo poderem ocorrer simultaneamente (Feldman & Nelson, 2004).

4.6. Alterações oftalmológicas

O hipotiroidismo canino pode levar a alterações oculares como: lipidose corneal, úlcera da córnea, uveíte, derrame lipídico no humor aquoso, glaucoma secundário, “lipemia retinalis” e descolamento da retina (Crispin & Barnett, 1978). As alterações a nível ocular, pensa-se serem efeito da hiperlipidémia severa presente em alguns cães hipotiroídeos, e não propriamente da deficiência hormonal (Panciera, 2001)

Miller & Panciera (1994) efectuaram um estudo, em que foi induzido hipotiroidismo em cães, e não observaram quaisquer alterações a nível ocular durante 6 meses. No entanto nestes animais também não foi monitorizada a presença de hiperlipidémia. Também foi descrita queratoconjuntivite seca em animais com hipotiroidismo apesar de mais uma vez não se ter conseguido provar a relação. Apesar de estarem documentadas todas estas alterações a nível

ocular em cães com hipotiroidismo, elas tendem a ser raras e não se sabe até que ponto podem estar relacionadas com a doença.

4.7. Sinais típicos de hipotiroidismo secundário

Os sinais associados ao hipotiroidismo secundário são em tudo parecidos com os do hipotiroidismo primário. No caso de haver outras deficiências hormonais hipofisárias, os sinais destas podem prevalecer face aos sinais do hipotiroidismo, como por exemplo sinais de diminuição da produção de hormona do crescimento. Nos cães em que o hipotiroidismo se deve a um tumor na hipófise, os sinais variam com o nível de invasão tumoral e conforme a secreção hormonal do tumor. Os sinais clínicos de hiperadrenocorticismo, diabetes insípido ou disfunção hipotalâmica são normalmente mais óbvios do que propriamente os de hipotiroidismo (Feldman & Nelson, 2004).

4.8. Sinais típicos de hipotiroidismo congénito

O hipotiroidismo congénito provoca atraso mental e crescimento desproporcionado devido a disgenésia epifisária e maturação esquelética retardada (Saunders & Jezyk, 1991). Cães com hipotiroidismo congénito tendem a ser apáticos e têm algumas características físicas típicas como: cabeça larga, membros curtos, atraso na erupção dentária, macroglossia, apresentando também hipotermia, ataxia locomotora e distensão abdominal. As alterações encontradas a nível cutâneo são semelhantes às encontradas no hipotiroidismo adquirido em adultos. Outros sinais clínicos que se podem encontrar incluem aprumos incorrectos, canais auditivos estenosados, pálpebras cerradas e obstipação (Scott-Moncrieff, 2007).

Os cachorros com hipotiroidismo são normalmente os maiores da ninhada à nascença, mas durante o desenvolvimento (entre as 3 e as 8 semanas) o crescimento torna-se mais lento, acabando por ficar mais pequenos que os restantes cachorros da ninhada. Muitas das crias afectadas acabam por morrer nas primeiras semanas sem que seja feito o diagnóstico definitivo (Scott-Moncrieff, 2007).

A presença de bócio foi descrita em Toy Fox Terrier e em Rat Terriers com hipotiroidismo congénito; pensa-se que a causa seja uma deficiência na peroxidase tiroideia (Fyfe *et al.*, 2003).

Lieb *et al.* (1997) documentaram uma fractura vertebral que causou tetraparésia num cão adulto de 4 anos com hipotiroidismo congénito. À avaliação radiográfica este cão apresentava atraso no desenvolvimento ósseo, com as placas de crescimento abertas e displasia epifisária nos ossos compridos e vértebras.

5. Alterações laboratoriais

Há alterações analíticas no hipotiroidismo bem caracterizadas, usualmente a gravidade destas correlaciona-se com a severidade e cronicidade da doença. Apesar de não serem específicas, a sua presença num cão com sinais clínicos de hipotiroidismo ajuda a direccionar para o correcto diagnóstico (Nelson & Feldman, 2004).

A alteração clássica no hemograma é uma anemia normocítica, normocrómica, não regenerativa, que segundo os estudos mais recentes afecta 32% a 40% dos cães hipotiroideos (Dixon *et al.*, 1999; Panciera, 1994b). A contagem leucocitária é variável. A presença de leucocitose está normalmente associada a uma infecção concomitante, como seja o caso de uma piodermite (Nelson & Feldman, 2004).

No painel bioquímico, as alterações comumente descritas são um aumento do nível sérico de triglicéridos e do colesterol, com uma incidência de 88% e 73% respectivamente (Dixon *et al.*, 1999). Observa-se também aumento da concentração da enzima creatinina cinase (CK) (entre 18% a 35% dos casos) e da fosfatase alcalina sérica (FAS) (30% dos casos) (Dixon *et al.*, 1999; Panciera, 1994b). Nelson & Feldman (2004), referem que poderá haver um ligeiro aumento na concentração sérica das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e da FAS, associados a miopatia ou lipidose hepática. Contudo estas alterações são inconsistentes e podem não estar directamente relacionadas com o hipotiroidismo.

Está ainda descrito um ligeiro aumento do cálcio sérico em animais com hipotiroidismo congénito. Esta alteração foi descrita em crianças com hipotiroidismo, sendo o aumento de absorção intestinal de cálcio e diminuição da excreção renal as principais causas (Nelson & Feldman, 2004).

6. Diagnóstico

Em 1996, durante um simpósio internacional, foram dadas algumas indicações pela Society for Comparative Endocrinology (SCE) para a abordagem do diagnóstico de hipotiroidismo como apresentado na tabela 1.

Antes de se partir para os testes laboratoriais específicos para avaliação da função da tiróide, temos de fazer uma selecção cuidadosa do paciente; um teste terá tanto mais valor quanto maior for o índice de suspeição. Deve-se fazer uma avaliação detalhada da história pregressa, dos sinais clínicos e laboratoriais do cão, antes de submeter o animal aos testes específicos.

Tabela 1 – Recomendações para abordagem do diagnóstico de hipotireoidismo (adaptado de Nelson & Feldman, 2004)

- 1- A decisão de se partir para os testes de função tiroideia deve ser baseada nos dados da história pregressa, exame físico e resultado das análises de rotina (hemograma, bioquímicas e urianálise)
- 2- Os testes singulares iniciais devem ser de medição da concentração da tiroxina sérica total (tT_4) e medição da concentração de tiroxina livre (fT_4) pelo método de diálise de equilíbrio.
 - a. O tratamento está indicado se a concentração de tT_4 ou fT_4 estão baixas e a avaliação inicial do animal sugere fortemente o diagnóstico de hipotireoidismo.
 - b. O tratamento não está indicado se as concentrações séricas de tT_4 ou de fT_4 estão dentro dos parâmetros normais e a avaliação inicial do animal não sugere fortemente o diagnóstico de hipotireoidismo.
 - c. Estão indicados testes de diagnóstico adicionais (medição da concentração de TSH canina (cTSH), determinação de presença de anticorpos contra a tiroglobulina ou contra as hormonas da tiróide) se as concentrações séricas de T_4 estão normais mas a avaliação inicial do cão sugere fortemente o diagnóstico de hipotireoidismo ou se o veterinário tem dúvidas se está perante hipotireoidismo mesmo depois da avaliação da história pregressa, exames sanguíneos de rotina e determinação da concentração sérica da tT_4 ou fT_4 .
- 3- Os protocolos que utilizam uma combinação de dois testes comumente utilizam a medição da concentração sérica de tT_4 ou fT_4 medida pelo método de diálise de equilíbrio em conjugação com a medição da concentração sérica de cTSH.
 - a. O tratamento está indicado se a concentração de tT_4 ou fT_4 está baixa e a avaliação inicial do animal sugere fortemente o diagnóstico de hipotireoidismo, seja qual for o resultado para a concentração de cTSH.
 - b. O tratamento não está indicado se todos os testes estão dentro dos parâmetros normais e a avaliação inicial do animal não sugere fortemente o diagnóstico de hipotireoidismo.
 - c. O tratamento não deve ser iniciado e os testes devem ser repetidos em 8 a 12 semanas se a concentração de fT_4 está normal mas a concentração sérica de cTSH está acima dos valores padrão.
 - d. A determinação da presença de anticorpos contra a tiroglobulina e contra as hormonas da tiróide está indicado se a concentração de T_4 está normal mas a concentração sérica de cTSH está acima dos valores padrão, e a avaliação inicial do cão sugere fortemente o diagnóstico de hipotireoidismo.
- 4- Há painéis de avaliação da tiróide que utilizam a medição da concentração sérica de tT_4 ou fT_4 medida pelo método de diálise de equilíbrio, concentração sérica de cTSH e a determinação da presença de anticorpos contra a tiroglobulina e contra as hormonas da tiróide.
 - a. O tratamento está indicado se todos os parâmetros avaliados estão alterados e a avaliação inicial do animal sugere fortemente o diagnóstico de hipotireoidismo, seja qual for o resultado encontrado para a presença de anticorpos para a tiroglobulina e para as hormonas da tiróide.
 - b. O tratamento não está indicado se todos os testes de função estão normais e a avaliação inicial do animal não sugere fortemente o diagnóstico de hipotireoidismo, seja qual for o resultado da pesquisa de anticorpos para a tiroglobulina e para as hormonas da tiróide. Um teste positivo para a presença de anticorpos contra as hormonas da tiróide dá-nos o diagnóstico de tireoidite linfocitária e o animal deve ser monitorizado e fazer testes de função tiroideia cada 3 a 6 meses.
 - c. Quando temos resultado discordantes nos testes de função tiroideia, a decisão de tratar o cão deve ser baseada na avaliação inicial do paciente, no índice de suspeita do clínico para hipotireoidismo, e uma avaliação crítica de cada resultado dos testes de função da tiróide. A medição da concentração sérica de fT_4 pelo método de diálise de equilíbrio é o teste mais preciso para avaliação da função da tiróide.

Temos de ter especial atenção à detecção de outras doenças, assim como fármacos que o animal possa estar a tomar que possam interferir com as hormonas tiroideias, diminuindo desta forma os falsos positivos.

Nem sempre com os testes específicos para a função tiroideia chegamos a um diagnóstico definitivo. Estádios iniciais de hipotiroidismo podem ter por vezes resultados discordantes ou até confusos. Outro factor que também deveria ser tomado em conta, apesar de ser difícil de atingir, seria estabelecer padrões para os valores das concentrações de tT_4 e fT_4 tendo em conta a raça dos cães, especialmente em galgos nos quais os valores podem ser bastante mais baixos que em outras raças apesar dos valores da concentração de tT_3 serem semelhantes (Ferguson, 2007).

As hormonas da tiróide mais comumente medidas são a T_4 total, T_3 total e T_4 livre. Testes que medem a T_3 livre e T_3 reversa são menos usados. Um dos factores que pode influenciar os resultados é a presença de anticorpos contra a T_4 ou contra a T_3 que conforme os testes utilizados podem dar valores alterados, (aumento ou diminuição dependendo do teste utilizado) porque competem com os anticorpos usados nos testes (Scott-Moncrieff, 2007).

As hormonas da tiróide mantêm-se estáveis a uma temperatura de 37°C durante 5 dias se forem armazenadas em plástico, também permanecem inalteradas quando congeladas e até mesmo quando sujeitas a congelamentos e descongelamentos sucessivos (Ettinger & Feldman, 2005).

6.1. Concentração sérica de tiroxina total (tT_4)

A concentração de tT_4 é um excelente teste para detectar disfunção tiroideia. Um cão que tenha a tT_4 dentro dos limites de referência é um cão eutiroideu, a não ser que haja anticorpos anti-tiroxina em circulação, o que só acontece em 2% de todos os animais suspeitos de hipotiroidismo (Nachreiner, Refsal, Graham & Bowman, 2002). Normalmente, quando em presença destes anticorpos as concentrações de tT_4 tendem a desviar-se dos valores padrão. Apesar disto, uma diminuição da concentração de tT_4 não é específica para diagnóstico de hipotiroidismo, já que esta diminuição pode ser devida a uma variação normal individual, a doença do foro não tiroideu ou a certos fármacos. Também a idade, raça, temperatura ambiente, estação do ano e hora do dia podem alterar os valores da concentração basal de tT_4 (Ettinger & Feldman, 2005).

A concentração basal de tT_4 em recém-nascidos é igual à dos cães adultos, aumentando no entanto a até às 3 semanas de idade e voltando a tomar o valor de adulto às 12 semanas de idade. Com a idade há uma tendência para a concentração de tT_4 diminuir gradualmente (Reimers, Lawler, Sutaria, Correa & Erb, 1990).

A concentração de tT_4 não difere significativamente entre sexos, mas é maior em cães de raça pequena do que em cães de raça média ou grande. Estão ainda descritos ligeiros aumentos na concentração de tT_4 em cães obesos (Ettinger & Feldman, 2005).

A determinação da concentração de tT_4 é um bom método de diagnóstico em cães com suspeita de hipotireoidismo, mas apenas se a história, exame físico e os dados bioquímicos e hematológicos também forem sugestivos com a presença da doença. Assim se se verificarem as condições referidas, a sensibilidade deste método para o diagnóstico de hipotireoidismo é cerca de 90%. Em geral podemos também dizer que quanto mais baixo é o valor da concentração de tT_4 , maior é a probabilidade do cão ter hipotireoidismo (Ferguson, 2007).

Contudo, há uma sobreposição de valores de concentração de tT_4 entre os animais eutiroideus e hipotiroideus, assim não podemos descartar hipotireoidismo porque alguns animais hipotiroideus têm valores de tT_4 ainda dentro do intervalo dos valores mínimo e máximo de referência, isto se o animal apresentar sinais característicos de hipotireoidismo.

Como referido anteriormente, também doenças que não são do foro tiroideu podem causar uma diminuição na concentração de tT_4 e, quanto mais grave é o estado do paciente menor é a concentração de tT_4 (Peterson, Melián & Nichols, 1997).

6.2. Concentração sérica de triiodotironina total (tT_3)

A medição da concentração da tT_3 é menos precisa que a tT_4 para o diagnóstico de hipotireoidismo. As flutuações para além dos valores normais estabelecidos para a tT_3 são ainda maiores do que na tT_4 , em parte porque 40 a 50% da triiodotironina não são produzidos na tiróide mas sim transformados a partir da T_4 em tecidos extra-tiroideus. Tal como acontece para a T_4 , na presença de anticorpos contra a T_3 o valor da sua concentração total vai ser falseado (Ferguson, 2007).

Em galgos, o valor normal de tT_3 , apesar de não ser dado pelo laboratório especificamente para esta raça, é geralmente semelhante à concentração de tT_3 das outras raças (Hill *et al.*, 2001). Como nestas raças o valor de tT_4 e da fT_4 são mais baixos que nas demais, um valor baixo na tT_3 pode ser indicativo de hipotireoidismo.

6.3. Concentração sérica de tiroxina livre (fT_4)

A medição da concentração de tiroxina livre (fT_4) dá-nos a concentração da hormona que está disponível para utilização nos tecidos. Foi demonstrado que a fT_4 está altamente relacionada com o estado clínico do animal, embora seja mais difícil tecnicamente obter um valor preciso (Ferguson, 2007).

Há 3 tipos de testes que nos permitem obter os valores de concentração de fT_4 : o obtido por diálise de equilíbrio, o que usa radioimunoensaio (RIA) e um método por quimioluminescência.

Os métodos de medição por RIA têm sido usados para medir a fT_4 em cães mas estes testes não têm qualquer vantagem sobre a medição de tT_4 na detecção da doença, tal como os testes

que usam quimioluminescência, porque ambos tendem a subavaliar a concentração de fT_4 , o que podeira levar a um diagnóstico errado de hipotiroidismo (Ferguson, 1994). Estes dois tipos de testes podem ser também afectados pela presença de anticorpos anti- T_4 o que elevaria falsamente a concentração de fT_4 , porque os anticorpos interferem nos ensaios imunológicos que não incluem diálise.

A diálise de equilíbrio (ou diálise reversa) é considerado o melhor teste para a medição da concentração de fT_4 , sendo mais caro e mais lento que os testes de RIA ou quimioluminescência. Mas apesar disso, estudos demonstram que mesmo em presença de condições médicas e de fármacos que poderiam alterar os valores de tT_4 este teste tem uma precisão de 95% e uma especificidade de 93%. Assim, como teste único é o melhor para diagnóstico de hipotiroidismo (Peterson *et al.*, 1997; Dixon & Mooney, 1999).

A maior parte dos estudos feitos diz que é o único teste que fornece informação adicional na distinção entre hipotiroidismo e síndrome do eutiroideu doente em cães cujo valor de tT_4 é baixo (Ferguson, 2007).

6.4. Concentração sérica basal de TSH

Devido ao efeito de retroalimentação negativa da T_4 na hipófise, a medição da concentração sérica de TSH deveria ser um bom teste para o diagnóstico de hipotiroidismo, mas os testes que se usam para determinar a concentração de TSH canina têm pouca sensibilidade para o diagnóstico de hipotiroidismo.

Em 13% a 38% dos animais com hipotiroidismo os valores de $cTSH$ estão baixos ou dentro dos valores normais (Peterson *et al.*, 1997; Dixon & Mooney, 1999). Algumas das razões que podem justificar os valores baixos da $cTSH$ em animais hipotiroideus são o hipotiroidismo secundário ou terciário (apesar de alguns cães hipotiroideus terem valores de TSH baixos é pouco provável que todos estes valores se devam à presença de hipotiroidismo secundário ou terciário, até porque se estima que os casos de hipotiroidismo secundário serão apenas 5% do total de animais afectados).

Estão também descritas flutuações nos níveis séricos de $cTSH$, devido a secreções pulsáteis circadianas em animais com hipotiroidismo, apesar desta flutuação não se ter verificado em animais eutiroideus (Kooistra, Diaz-Espineira, Mol, van den Brom & Rijnberk, 2000). Pensa-se que este padrão de secreção pulsátil possa afectar a medição da concentração da $cTSH$ e daí termos um valor normal de quando o animal é hipotiroideu. O efeito da exaustão da hipófise é outra tentativa de explicação para o facto de um animal hipotiroideu ter concentração de $cTSH$ baixa. Esta hipótese postula que, após um período em que os valores da concentração de $cTSH$ estavam altos, começam a descer. Este fenómeno raramente tem

sido descrito em outras espécies que não o cão, e poderá ser consistente se quando se estimula com TRH não houver resposta por parte da hipófise com secreção de TSH (Ferguson, 2007).

Outras hipóteses que possam justificar o facto da concentração sérica de cTSH não estar elevada quando o cão é hipotiroideu são: o efeito de fármacos, doenças e a possibilidade do teste não detectar todas as isoformas de TSH (Ferguson, 2007).

A especificidade da concentração de cTSH como teste único para o diagnóstico de hipotiroidismo é mais baixa que quando se usa apenas a determinação de tT_4 ou fT_4 , porque a concentração de cTSH está aumentada em 7% a 18% dos cães eutiroideus. As causas que podem dar aumento da TSH com um valor normal de tT_4 são: estadio inicial de hipotiroidismo, efeito de fármacos e período de recuperação de uma doença do foro não tiroideu. Há a ter em conta que na maioria dos cães com síndrome do eutiroideu doente os valores da cTSH mantêm-se dentro dos valores padrão (Kantrowitz, Peterson, Melián & Nichols, 2001).

A medição da concentração sérica de cTSH torna-se importante porque a especificidade da cTSH para o diagnóstico de hipotiroidismo aproxima-se dos 100% quando a este teste juntamos a determinação da concentração tT_4 ou da concentração fT_4 (Peterson *et al.*, 1997; Dixon & Mooney, 1999).

6.5. Teste de estimulação com TSH

O princípio deste teste é medir o aumento da tT_4 após a administração de TSH e assim avaliar a reserva funcional da tiróide. Foi estabelecido que, para haver diminuição da produção de T_4 , pelo menos 75% do parênquima da tiróide tem de estar destruído (Ferguson, 2007).

Este teste tem sido considerado como o “gold standard” dos testes não-invasivos para a avaliação da função da tiróide. Uma resposta normal ao teste é um aumento da tT_4 para um valor superior ao padrão. O diagnóstico de hipotiroidismo é mais provável quando tanto os valores de tT_4 pré e pós a administração da TSH estão abaixo dos valores padrão (Ferguson, 2007).

Os resultados intermédios após estimulação com TSH ou quando houve pouca resposta à administração são mais difíceis de interpretar, devendo ter em atenção os sinais apresentados pelo cão e a sua gravidade.

O teste de estimulação com TSH não pode ser usado em cães que estão a fazer terapêutica com *l*-tiroxina pois esta causa atrofia da tiróide e vai falsear os resultados. Por esta razão a terapêutica deve ser descontinuada 6 a 8 semanas antes de se efectuar o teste (Ettinger & Feldman, 2005).

O uso clínico deste teste é limitado pela disponibilidade e pelo preço da TSH bovina, pelo que só é realizado em alguns centros de referência. Estão descritas reacções adversas graves em cães pós-administração de TSH (Ettinger & Feldman, 2005).

6.6. Teste de estimulação com TRH

O teste de resposta à TRH é usado no Homem para diferenciar entre hipotiroidismo primário e secundário. Em pessoas com hipotiroidismo primário, a resposta à estimulação com TRH dá um aumento exagerado nos níveis de TSH, ao contrário do que acontece no hipotiroidismo secundário, em que não há aumento da TSH. A maioria dos cães hipotiroídeos tem uma resposta diminuída à estimulação com TRH por parte da TSH, ao contrário dos canídeos eutiroídeos (Scott-Moncrieff & Nelson, 1998), logo este teste não é útil na distinção entre hipotiroidismo primário e secundário em cães.

Nos cães o teste de estimulação com TRH é usado como substituto do teste de estimulação com TSH, e mede-se a resposta em termos de concentração de tT_4 . Têm sido testadas doses de 0.01 a 0.1 mg/Kg de TRH (Scott-Moncrieff & Nelson, 1998). Doses baixas causam os mesmos efeitos que doses mais altas, pelo que se usam doses baixas com vista a evitar efeitos secundários indesejáveis como hipersialia, vômito, miose, taquicardia, taquipneia, micção e defecação.

Um protocolo comum consiste na administração endovenosa de 200 µg de TRH por cão, com determinação da concentração de tT_4 imediatamente antes e 4 horas após a administração (Scott-Moncrieff & Nelson, 1998).

O diagnóstico de hipotiroidismo é também possível se a concentração de tT_4 estiver abaixo do valor referência após a estimulação com TRH. Contudo, alguns cães eutiroídeos não respondem a este teste (Frank, 1996). O teste de estimulação com TRH é portanto pouco sensível para o diagnóstico de hipotiroidismo.

6.7. Cintigrafia

Há poucas referências que avaliam o uso da cintigrafia no diagnóstico de alterações funcionais na tiróide em cão. Cães com funcionamento normal da tiróide têm um rácio tiróide/saliva (T:S) de aproximadamente 1 aos 20 e aos 60 minutos após administração de ^{99m}Tc -pertechnetato (Adams, Daniel, Petersen & Young, 1997).

Ettinger e Feldman (2005) referem que há uma diminuição da captação do pertechnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) em cães com hipotiroidismo, mas que está também descrito aumento da captação num cão com tiroidite linfocitária.

Um estudo recente avaliou a importância da cintigrafia para a diferenciação entre cães hipotiroídeos e cães com síndrome do eutiroídeo doente. Neste, chegou-se à conclusão que o cálculo da percentagem de captação de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ é um meio útil de saber o estado funcional da tiróide em cães, e é também um bom método para distinguir cães com síndrome do eutiroídeo doente daqueles com hipotiroidismo (Espineira *et al.*, 2007).

A cintigrafia pode também ser um meio útil para identificar a causa do hipotiroidismo congénito em cachorros. Nos canídeos com agenésia tiroideia há uma captação mínima de pertecnetato na zona da tiróide, contrariamente ao hipotiroidismo por incapacidade de iodação (nestes pode desenvolver-se bócio) em que o rácio tiróide/saliva está normal ou aumentado.

O hipotiroidismo central é também passível de diagnóstico por cintigrafia. A administração de TSH durante 3 dias não altera a imagem em cães com hipotiroidismo primário, mas resulta num aumento da captação de pertecnetato por parte da tiróide nos animais com hipotiroidismo central (Greco *et al.*, 1991). O uso de testes que medem a captação de iodo radioactivo e o teste de descarga de perclorato podem ser também úteis na caracterização de cães com hipotiroidismo congénito (Fyfe *et al.*, 2003).

6.8. Ecografia tiroideia

Recentemente têm sido usadas sondas de alta resolução para avaliar o volume e ecogenicidade da tiróide. Num estudo com 166 cães (87 cães controlo, 26 cães eutiroídeos doentes, 30 cães hipotiroídeos com anticorpos anti-tiroglobulina e 23 negativos para anticorpos anti-tiroglobulina), foram encontradas diferenças significativas entre os animais eutiroídeos e os animais hipotiroídeos no que respeita o volume relativo da tiróide (volume da tiróide em relação ao peso do cão) e a “maximum cross-sectional surface area” (MCSA). Não foram contudo encontradas diferenças no tamanho relativo da tiróide nem na MCSA em cães saudáveis em comparação com cães com síndrome do eutiroídeo doente (Reese, Breyer, Deeg, Kraft & Kaspers, 2005).

No que respeita à ecogenicidade do parênquima tiroídeo, os animais com hipotiroidismo tinham a ecogenicidade relativa (ecogenicidade da tiróide comparada com a ecogenicidade do músculo esterno-tiroídeo) significativamente mais baixa do que os animais eutiroídeos e do que os cães com síndrome do eutiroídeo doente (Reese *et al.*, 2005).

Um dado interessante relatado neste estudo é o facto de 10 dos 23 cães hipotiroídeos, que tinham títulos negativos para anticorpos anti-tiroglobulina, tinham o parênquima da tiróide isoecogénico ou hiperecogénico e a ecotextura era heterogénea. Os autores sugerem que estes dados possam ser consistentes com uma infiltração adiposa e de tecido fibroso, que acontece

nos cães com hipotireoidismo associado a atrofia tiroideia não inflamatória (Reese *et al.*, 2005).

O volume relativo da tiróide parece ter um valor preditivo no diagnóstico de hipotireoidismo. Se cuidadosamente avaliada e tendo em conta as variáveis (ecogenicidade relativa e volume relativo da tiróide), a sensibilidade da ecografia na detecção de hipotireoidismo canino primário é de 98%. Pode ainda ter valor na distinção entre animais hipotiroideos e animais com síndrome do eutiroideu doente (Reese *et al.*, 2005).

6.9. Diagnóstico de tiroidite linfocitária

Pensa-se que a tiroidite linfocitária passa por várias fases, podendo ou não durante a progressão da doença observar-se hipotireoidismo clínico. Graham, Refsal & Nachreiner (2007) referem as seguintes fases:

1- Tiroidite subclínica, em que há infiltração de linfócitos na glândula, com carácter focal, dispondo-se os linfócitos muitas vezes à periferia dos folículos tiroideos. A glândula tem um aspecto histológico normal na sua quase totalidade. Neste estadio da doença, a única alteração laboratorial é a presença de anticorpos anti-tiroglobulina.

2- Hipotireoidismo subclínico com presença de anticorpos anti-tiroglobulina. Neste estadio da doença há uma alteração patológica da tiróide em 60 a 70% da sua massa; laboratorialmente há uma elevação da TSH para estimular o restante tecido da tiróide, de modo a manter os níveis séricos de T_4 dentro da normalidade. Nesta fase as células epiteliais foliculares alteram a sua forma histológica de cuboidais para colunares. Para além do já referido aumento da concentração de TSH, observa-se também a presença de anticorpos contra a tiroglobulina, mantendo-se as concentrações séricas de T_4 e T_3 dentro dos parâmetros normais.

3- Hipotireoidismo clínico com presença de anticorpos. Este estadio atinge-se quando quase todo o tecido funcional da tiróide foi destruído pela inflamação, e a concentração de T_4 não se mantém estável. Laboratorialmente para além da baixa concentração de T_4 , regista-se um aumento na concentração sérica de TSH e existem anticorpos anti-tiroglobulina. Estes dados laboratoriais, podem só ser encontrados passado algum tempo de já termos sinais clínicos de hipotireoidismo.

4- Hipotireoidismo com atrofia tiroideia e ausência de anticorpos anti-tiroglobulina. Há dados que sugerem que haja substituição do tecido tiroideu normal por tecido adiposo e tecido fibroso, com desaparecimento das células inflamatórias, o que vai levar à aparência histológica de atrofia glandular. A ausência de inflamação nesta fase da doença é devida, provavelmente, ao desaparecimento gradual de anticorpos da circulação sanguínea. Ainda está por definir, qual o significado que os animais, que são examinados nesta fase poderão ter no

total dos 50% dos animais que consideramos terem hipotireoidismo idiopático, por serem negativos para a presença de anticorpos anti-tiroglobulina.

Nem todos os animais que têm indícios de tireoidite linfocitária evoluem para hipotireoidismo, podendo haver uma progressão lenta ou limitada em alguns cães (Graham *et al.*, 2001).

6.9.1. Anticorpos contra a tiroglobulina

Entre 36 a 50% dos cães com hipotireoidismo são positivos para a presença de anticorpos contra a tiroglobulina. Estão actualmente disponíveis testes ELISA comerciais para a detecção destes anticorpos, alguns dos quais com valores elevados de especificidade, em que apenas 5% dos cães têm resultados falsos negativos devido a outras endocrinopatias. Estudos referem que a vacinação pode induzir a formação de anticorpos anti-tiroglobulina, mas num trabalho recente não se conseguiu demonstrar a relação causal (Scott-Moncrieff, Glickman, Glickman & HogenEsch, 2006).

Não está provado até ao momento, se todos os cães que apresentam tireoidite linfocitária desenvolvem hipotireoidismo. Num estudo em que 171 cães com anticorpos contra a tiroglobulina foram seguidos por um período de 12 meses observou-se que 4% desenvolveram hipotireoidismo, 13% apresentaram sinais de hipotireoidismo e em 15% os anticorpos desapareceram (Graham *et al.*, 2001).

Especula-se que a progressão da tireoidite linfocitária varie consoante a raça. Deste modo, as raças com maior incidência de anticorpos anti-tiroglobulina são o Golden retriever, Gran Danois, Setter inglês e irlandês, Doberman pinscher, Old english sheepdog, Dálmata, Basenji, Leão da rodésia, Boxer, Maltese terrier, Chesapeake Bay retriever, Cocker spaniel, Shetland sheepdog, Siberian Husky, Border collie e Akita (Graham *et al.*, 2001). Foi sugerido que, em animais destinados à criação, deveriam ser realizados testes para a detecção da presença de tireoidite linfocitária, numa tentativa de serem eliminadas as formas hereditárias dessa doença. Contudo, permanece ainda por provar se esta medida é, ou não, efectiva (Ettinger & Feldman, 2005).

Animais positivos para anticorpos anti-tiroglobulina e com valores normais de concentração de tT4, fT4 e de TSH deveriam ser regularmente seguidos, reavaliando-se a função da tiróide pela realização de testes específicos em intervalos de tempo regulares (cada 3 a 6 meses). Assim, procura-se controlar a progressão da doença, e o tratamento do hipotireoidismo não deve ser considerado uma opção para estes cães. Além disso, estes animais não devem também ser considerados candidatos a uma terapêutica imunossupressora, pois, os efeitos adversos destas drogas são bastante mais graves do que a suplementação com *L*-tiroxina

isoladamente. Este último caso justifica-se apenas se forem observados sinais ou testes funcionais indicativos da presença efectiva de hipotiroidismo (Ferguson, 2007).

6.9.2. Anticorpos anti-T₃ e anticorpos anti-T₄

Na tiroidite linfocitária canina podem aparecer anticorpos anti-T₃ e anti-T₄, apesar de serem menos frequentes do que os anticorpos anti-tiroglobulina. A tiroglobulina, que transporta a T₃ e a T₄ covalentemente ligada a si, pode ocasionalmente actuar como hapteno para imunizar o animal contra as hormonas por si transportadas. A presença de grandes títulos de anticorpos pode influenciar os testes utilizados na determinação da concentração das hormonas. Os níveis altos de T₃ ou de T₄ num animal que apresenta sinais claros de hipotiroidismo devem alertar o clínico para essa possibilidade. Num animal em que não seja possível detectar a presença de T₃, mesmo tendo títulos normais de T₄, não é necessariamente um animal com deficiência na enzima 5'-desiodinase (enzima responsável pela conversão de T₄ em T₃). Este caso é um exemplo de um animal que apresenta anticorpos anti-T₃, os quais se reflectem numa diminuição artificial dos resultados. Nestas condições, a concentração de T₃ pode estar dentro dos valores de referência (Ferguson, 2007). Num estudo foram encontrados anticorpos anti-T₃ em 5.7% dos cães com sinais clínicos de hipotiroidismo; por outro lado, em cães com hipotiroidismo confirmado este valor subiu para 34%. No mesmo estudo, verificou-se ainda a presença de anticorpos anti-T₄ em 1.7% dos animais com sinais clínicos de hipotiroidismo e em 15% dos cães com hipotiroidismo confirmado (Graham *et al.*, 2001; Nachreiner *et al.*, 2002). Os cães podem ter reserva adequada de hormonas da tiróide concomitantemente com tiroidite linfocitária, e por isso, a presença de anticorpos anti-T₃ e anti-T₄, não é suficiente para fazer o diagnóstico de hipotiroidismo. A incidência destes anticorpos é maior em cães jovens (entre 2 e 4 anos de idade), em cães de raça grande e em fêmeas. Os valores de incidência de anticorpos anti-T₃ e anti-T₄ variam também consoante a raça, sendo que em Pointers, Setter Inglês e Irlandês, Skye terriers, Old english sheepdog, boxer e maltese terriers, são observadas as incidências mais altas (Nachreiner *et al.*, 2002).

6.10. Biópsia de tiróide

O diagnóstico histopatológico, por meio da observação de amostras de biópsia de tiróide, é considerado o método conclusivo para a identificação da doença tiroideia. A tiroidite linfocitária e a atrofia severa da tiróide são facilmente identificadas por este meio e, em cães que tenham sinais e testes de função consistentes, permite-nos fazer o diagnóstico de hipotiroidismo. No entanto, a avaliação histológica da tiróide nem sempre nos fornece dados claros sobre o estado funcional da glândula, especialmente quando os sinais clínicos ou os testes de função são vagos e a afecção da tiróide não é muito aparente. As variações da

aparência histológica da tiróide podem ser confundidas com casos de hipotiroidismo secundário, atrofia primária da tiróide ou hiperplasia das células foliculares, especialmente quando estas duas últimas afecções se encontram em estádios iniciais de desenvolvimento. Outras doenças concomitantes, fora do contexto da tiróide, podem também afectar o aspecto morfológico da glândula (Feldman & Nelson, 2004).

A biópsia da tiróide tem algumas desvantagens, nomeadamente por: ser um método muito invasivo, dispendioso, que requer disponibilidade de tempo por parte do veterinário e pela falta de garantia de que será um método de diagnóstico definitivo (Feldman & Nelson, 2004).

6.11. Despiste genético de hipotiroidismo

Com o objectivo de se seleccionar os melhores reprodutores, seria ideal que houvesse um teste preditivo que nos indicasse *a priori* se um indivíduo iria, ou não, desenvolver hipotiroidismo no futuro. A detecção precoce de uma característica geneticamente herdada consiste numa meta por muitos aspirada. Embora alguns laboratórios incluam a concentração basal de T₄ nos painéis de avaliação do estado hígido dos animais destinados à reprodução, não existe, actualmente, nenhum teste que preveja o desenvolvimento de hipotiroidismo, antes deste ser já uma manifestação clínica. O hipotiroidismo desenvolve-se na maioria dos animais a partir dos 3 anos de idade, e por isso, os cães que vão para reprodutores com esta idade, já estão envolvidos em programas de reprodução. Propõe-se que um cão reprodutor apresente uma concentração de T₄ e T₃ acima de um determinado valor, apesar de não existir uma justificação plausível para esta medida. Estudos baseados na determinação da presença de anticorpos anti-tiroglobulina em animais com *pedigree*, permitiu afirmar que esta característica é hereditária em algumas raças (Ferguson, 2007).

Com o término da sequenciação do genoma canino, poderemos eventualmente identificar o locus ou loci genéticos que nos poderão indicar a maior ou menor predisposição para o desenvolvimento de hipotiroidismo. Deste modo, tornar-se-ia possível definir uma selecção individual para entrada em programas de reprodução. Um estudo recente permitiu determinar uma associação entre o hipotiroidismo canino e um alelo haplotipo DLA (Dog Leukocyte Antigen) raro do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) em Doberman Pinschers (Kennedy *et al.*, 2006).

7. Síndrome do eutiroides doente

Existem doenças que não atingem a tiróide e ainda assim podem causar alterações nos valores das concentrações séricas das hormonas segregadas por esta glândula. Quando se verifica uma diminuição da concentração sérica das hormonas da tiróide num cão eutiroides em resposta a

um estado de doença, dizemos que estamos perante uma síndrome do eutiroides doente (Feldman & Nelson, 2004).

A diminuição da concentração das hormonas da tiróide pode resultar de vários mecanismos nos quais podemos incluir, (1) a diminuição da secreção de TSH secundária à supressão do hipotálamo ou da hipófise, (2) a diminuição da síntese de T_4 , (3) a diminuição da concentração de proteínas transportadoras das hormonas ou diminuição da afinidade para o seu transporte, (4) a inibição da desiodação que permite a transformação de T_4 em T_3 ou ainda (5) uma combinação de todos estes factores (Warkofsky & Burman, 1982. citado por Nelson & Feldman, 2004). Pensa-se que a diminuição da concentração da hormona T_4 , em estados de doença, seja uma resposta fisiológica do organismo para a diminuição do metabolismo celular, não sendo indicativo de hipotireoidismo clínico (Nelson & Feldman, 2004).

A síndrome do eutiroides doente pode ser induzida por afecções sistémicas que diminuem a concentração de T_4 e de fT_4 , provocando um aumento na concentração de TSH. Existe uma relação directa entre a gravidade do estado do animal e a magnitude da diminuição da concentração sérica das hormonas da tiróide. Afecções sistémicas que estão comumente associadas a esta síndrome incluem doenças renais e hepáticas, insuficiência cardíaca, infecções bacterianas graves, afecções imunomediadas (anemia hemolítica imunomediada) e cetoacidose diabética (Nelson & Feldman, 2004).

Na maioria dos casos, o que se verifica é uma diminuição da concentração de tT_4 e tT_3 podendo haver uma diminuição da concentração de fT_4 nos casos mais graves. Efectuou-se um estudo com uma endotoxina numa tentativa de simular uma doença no seu estado agudo e fizeram-se medições das concentrações das hormonas tiroideias, tendo-se verificado que, nas primeiras 8 horas, a concentração de tT_4 e tT_3 diminuiu significativamente, enquanto a rT_3 aumentou. O valor da tT_4 voltou ao normal, para depois voltar a diminuir entre os dias 6 e 12, e 16 a 20. De notar que, a concentração de fT_4 , aumentou significativamente às 12, 24 e 48 horas após o fim do tratamento contra a endotoxina, comparando com os seus valores basais. Estes resultados vêm confirmar o valor do teste da concentração de fT_4 no contexto de uma doença aguda (Panciera, Ritchey & Ward, 2003).

O hiperadrenocorticismismo pode originar alterações nos valores das concentrações das hormonas da tiróide. No caso em particular desta doença, o cenário é ainda mais complicado, uma vez que os sinais clínicos podem ser mimetizados por serem semelhantes aos do hipotireoidismo, como é o caso das alterações cutâneas. Estudos feitos em cães com hiperadrenocorticismismo revelaram que pode ocorrer redução da concentração basal de tT_4 e da tT_3 em 38% e 39% dos cães, respectivamente (Ferguson & Peterson, 1992). Não obstante estes valores, num outro estudo, 38% dos animais com hiperadrenocorticismismo tinham a

concentração de fT_4 aumentada apesar de terem a tT_4 diminuída, sugerindo que, nesta doença, possa haver diminuição da ligação da hormona às proteínas transportadoras. Valores normais para a fT_4 foram apenas encontrados em 38% dos animais com tT_4 diminuída. Para além da diminuição da ligação da hormona às proteínas transportadoras, foi sugerido que pudesse também observar-se no hiperadrenocorticismo uma inibição da secreção de TSH, diminuição da produção e degradação de T_3 , e possivelmente uma inibição da desiodação da T_4 a nível periférico (Ferguson & Peterson, 1992).

Nelson e Feldman (2004), referem valores mais altos sugerindo que cerca de 60% dos cães com hiperadrenocorticismo adquirido têm valores de concentração de tT_4 e fT_4 compatíveis com hipotiroidismo. O aumento na concentração sérica de cTSH só se regista em 25% dos cães. Os autores afirmam ainda que, de todos os cães testados, nenhum apresentou títulos positivos para a presença de anticorpos anti-tiroglobulina.

Uma explicação para este facto resulta de, em cães com hiperadrenocorticismo adquirido, poder-se desenvolver hipotiroidismo secundário, mas ao controlar-se o hiperadrenocorticismo, as concentrações das hormonas tiroideias regressam aos valores normais (Nelson & Feldman, 2004).

Numa colónia de Beagles foi identificada uma associação entre hipotiroidismo e diabetes mellitus insulino-dependente. Haines, Lording & Penhale (1984) concluíram também que, cães com diabetes mellitus insulino-dependente tinham maior incidência de anticorpos anti-tiroglobulina.

Está descrito na literatura que o hipotiroidismo pode provocar resistência à insulina em cães diabéticos (Ford, Nelson, Feldman & Niwa, 1993). O diagnóstico de hipotiroidismo em animais com diabetes não controlada pode revelar-se difícil por diversos factores: em primeiro lugar, sinais metabólicos como letargia, fraqueza, alopecia simétrica endócrina e alterações bioquímicas como hipercolesterolemia e lipémia podem ser devidos ao hipotiroidismo mas também à diabetes mellitus não controlada; e em segundo, porque nestes animais as concentrações basais das hormonas da tiróide vão estar alteradas pelo efeito da síndrome do eutiroideu doente, que acontece em animais com diabetes mellitus insulino-dependente (Nelson & Feldman, 2004). A avaliação da função da tiróide em animais com diabetes não deverá ser efectuada até que seja instituída uma terapêutica adequada de controlo da diabetes. É preciso ter em consideração o efeito que o controlo deficiente da hiperglicémia poderá ter nas concentrações de tT_4 , fT_4 e TSH destes animais (Nelson & Feldman, 2004).

Não existem estudos que demonstrem a existência duma variação típica na concentração de TSH, quando estamos na presença dum cão com síndrome do eutiroideu doente. Por exemplo, a concentração de TSH pode estar baixa ou normal durante uma fase da doença e depois

aumentar durante a fase de recuperação. Por outro lado, já a fT_4 tem alguma utilidade. Se esta estiver aumentada em qualquer fase da doença ou recuperação sabemos que não estamos perante hipotiroidismo. Ainda sobre o aumento da fT_4 , deve-se ter em conta que nessa situação não se está perante hipertiroidismo, na maior parte dos cães (Kantrowitz *et al.*, 2001). O stress e o exercício violento (como por exemplo nos cães de corrida) podem levar a uma diminuição da concentração da tT_4 e da fT_4 , e ao aumento da TSH, podendo estas alterações serem confundidas com hipotiroidismo (Panciera, Hinchcliff, Olson & Constable, 2003). Mais uma vez teríamos de ter em conta todos os possíveis factores causais de tais alterações; ou seja, no caso de estarmos perante uma condição aguda e reversível devemos sempre adiar os testes de função da glândula tiróide para evitar diagnósticos erróneos.

A obesidade tem também repercussões nos níveis séricos das hormonas tiroideias. Fez-se um estudo em que foram utilizados 12 cães obesos e 12 cães com condição corporal ideal (Daminet *et al.*, 2003a). Verificou-se que, nos cães obesos a concentração de tT_3 e tT_4 aumentou em relação aos cães de peso ideal, apesar de não haver um aumento na fT_4 . Desconhece-se a razão desta última condição. Neste estudo 8 animais do grupo dos obesos foram sujeitos a uma dieta para controlo do peso, com uma quantidade energética limitada, e foram feitas medições de tT_3 , tT_4 , fT_4 , TSH e rT_3 . Apenas se verificaram alterações na tT_3 e TSH, tendo ambas diminuído na fase da dieta. Concluiu-se deste estudo que, tanto a obesidade como a restrição energética da dieta, alteram a homeostasia da tiróide, embora se pense que essas alterações não afectarão a interpretação clínica dos resultados dos testes de função tiroideia (Daminet *et al.*, 2003a).

Para evitar possíveis erros de diagnóstico de hipotiroidismo, o médico veterinário deverá ter em atenção todos os dados que advêm de uma boa história pregressa, de um exame físico cuidado e duma correcta interpretação dos resultados laboratoriais. Quando se analisam todos estes dados torna-se mais fácil a distinção entre a síndrome do eutiroides doente e hipotiroidismo. É completamente desaconselhado começar desde logo uma terapêutica direccionada para hipotiroidismo, num animal que apresenta valores baixos de concentração de tT_4 mas não manifesta quaisquer sinais de hipotiroidismo.

8. Efeito dos fármacos na função tiroideia

O médico veterinário deve ter em atenção o efeito que certos fármacos podem ter nos resultados dos testes de função da tiróide. Os antibióticos da classe das sulfamidas são os únicos fármacos que podem induzir um verdadeiro hipotiroidismo, pois actuam como drogas anti-tiroideias (Daminet & Ferguson, 2003). Este efeito é dependente da dose e da duração da terapêutica. Num estudo em que se simulou a terapêutica de uma afecção cutânea com

sulfametazol-trimetoprim (26.5 a 31.3 mg/kg, PO, BID) em cães, chegou-se à conclusão que a administração deste fármaco altera substancialmente a concentração de tT_4 e de TSH num curto espaço de tempo. Assim, 3 dos 7 cães do estudo tinham os valores de tT_4 abaixo dos valores referência ao fim de uma semana de terapêutica, 1 cão ao fim de duas semanas e 2 cães ao fim de 3 semanas. O valor da concentração de tT_4 voltou ao normal em 5 dos 6 cães uma semana após a interrupção da terapêutica e duas semanas num outro cão. Apesar de estarem descritas recuperações entre 7 dias e 12 semanas (Hall, Campbell, Chambers & Davis, 1993), esta variação no tempo de recuperação para os valores normais pode estar relacionado com características individuais (Williamson, Frank & Hnilica, 2002). Ainda no mesmo estudo, Williamson *et al.* (2002) verificaram que a concentração sérica de cTSH estava acima do valor limite referência em todos os cães que tinham a concentração sérica de tT_4 abaixo do valor referência. O valor da concentração de cTSH voltou ao normal em 5 cães após 2 semanas do final da terapêutica, e num animal demorou cerca de 4 semanas até voltar aos valores padrão.

Presume-se que o fenobarbital possa ter um efeito semelhante ao verificado nas sulfamidas, uma vez que este aumenta a *clearance* biliar das hormonas da tiróide. Em ambos os casos são necessárias elevadas doses para que haja uma diminuição da fT_4 e elevação da TSH. O fenobarbital é o fármaco de excelência para controlo de convulsões em animais com epilepsia idiopática. A sua acção resulta num aumento da actividade enzimática do fígado e causa diminuição da concentração sérica de T_4 . Não foram verificadas alterações significativas nas concentrações da tT_4 , fT_4 e da TSH ao longo de 3 semanas de tratamento com fenobarbital. (Ferguson, 2007). Na avaliação de cães sob terapêutica crónica com fenobarbital, observou-se que uma percentagem dos cães apresentava diminuição da concentração de tT_4 e na fT_4 ; em alguns estudos verificou-se mesmo que, a concentração de TSH estava aumentada, talvez como uma resposta tardia à diminuição da T_4 (Kantrowitz, Peterson, Trepanier, Melián & Nichols, 1999; Gaskill *et al.*, 1999; Gieger, Hosgood, Taboada, Wolfsheimer & Mueller, 2000; von Klopmann, *et al.*, 2006). Vários estudos tentaram estabelecer a relação entre a concentração sérica de fenobarbital e as alterações que este provocaria nas concentrações de tT_4 , fT_4 , TSH e tT_3 . Chegou-se à conclusão que cães com terapêutica anti-convulsiva pelo fenobarbital teriam alterações a nível das hormonas da tiróide, sem contudo ser estabelecida uma relação entre a concentração de fármaco e o nível da alteração. Além disso, constatou-se que os níveis de hormonas voltavam ao normal em 1 a 4 semanas após a interrupção da terapêutica com fenobarbital. O diagnóstico de hipotireoidismo em animais com terapêutica anti-convulsiva instituída com base em fenobarbital, merece uma atenção especial. Em caso de dúvida deve interromper-se a terapêutica (se possível) durante um período mínimo de 4 a 6

semanas, ao fim do qual poderão ser realizados os testes de função da tiróide (Gieger *et al.*, 2000). Colocou-se a hipótese do brometo de potássio (fármaco também usado na terapêutica anti-convulsiva) ter o mesmo efeito que o fenobarbital nos testes de função tiroideia. Contudo, neste caso não houve qualquer tipo de alteração nas concentrações das hormonas (Kantrowitz *et al.*, 1999).

Sabe-se também que os glucocorticóides têm repercussões nas concentrações das hormonas da tiróide, havendo estudos que demonstram que o efeito da prednisona na concentração sérica da tT_4 , na fT_4 e na tT_3 é dependente da dose, do tipo de glucocorticóide, da via de administração e da duração da terapêutica (Feldman & Nelson, 2004). Os mecanismos propostos para o efeito dos glucocorticóides são: (1) inibição da reabsorção do colóide nas células foliculares, (2) aumento da ligação da T_4 às proteínas de transporte, (3) diminuição da conversão de T_4 para T_3 nos tecidos periféricos e (4) inibição da secreção de TSH pela hipófise (Moore, Ferguson & Hoenig, 1993). Verificou-se que, uma dose anti-inflamatória de 0.5 mg/Kg BID, diminuiu a concentração de tT_3 mas não afectou a concentração de tT_4 ; já em doses imunossupressoras de 1-2 mg/Kg BID a concentração de tT_4 foi também afectada (Torres, McKeever & Johnston, 1991). Num trabalho onde se estudou a variação da TSH na presença de glucocorticóides, chegou-se à conclusão de que estes não influenciam significativamente as concentrações séricas de TSH, apesar de noutras fontes se afirmar que as variações de concentração sérica de TSH não conseguem ser convenientemente avaliadas devido à baixa sensibilidade dos testes disponíveis. (Feldman & Nelson, 2004; Ferguson, 2007).

Os anti-inflamatórios não esteróides são amplamente utilizados em cães. Como tal, seria importante avaliar se estes podem, de alguma forma, influenciar os resultados dos testes de função da tiróide. Daminet *et al.* (2003b) efectuaram um estudo em cães com vista a investigar os efeitos do ácido acetilsalicílico (AAS) e do cetoprofeno, administrando a um grupo ácido acetilsalicílico na dose de 25 mg/Kg BID e a outro grupo cetoprofeno na dose de 1 mg/Kg BID. No grupo de cães aos quais foi administrado AAS notou-se diminuição da concentração de tT_4 logo nas primeiras 24h após o início do tratamento, assim como diminuição da concentração tT_3 , mas, nesta última apenas uma semana após o início da terapêutica. Ainda neste grupo, não foram registadas quaisquer alterações ao nível da concentração de fT_4 nem da concentração sérica de TSH. No grupo de animais aos quais foi administrado cetoprofeno não se verificou qualquer alteração nas hormonas estudadas.

Num outro estudo, em que foram avaliadas as concentrações das hormonas da tiróide em animais medicados com carprofeno ou meloxicam, demonstrou-se que não ocorrem alterações significativas nas concentrações de tT_4 , fT_4 e na $cTSH$. Portanto, cães cuja terapêutica

envolva os fármacos atrás mencionados não poderiam ter um diagnóstico de hipotireoidismo falseado decorrente da terapêutica (Sauvé *et al.*, 2003).

9. Testes de função com resultados inconclusivos

Resultados discordantes de concentração de tT_4 ou fT_4 com os resultados da concentração de $cTSH$ e $TgAA$ (anticorpos anti-tiroglobulina) podem reflectir um estadio intermédio duma alteração patológica da tiróide, como a progressão de uma tiroidite autoimune. Nestes casos, o paciente deve ser seguido e devem ser repetidos os testes funcionais após um período de tempo adequado, mantendo a vigilância para possíveis alterações clinicopatológicas que possam surgir. Uma das situações mais comuns é um valor de concentração de TSH normal perante um valor baixo para a concentração de tT_4 e de fT_4 . É importante não esquecer que 15 a 40% dos animais com hipotireoidismo têm concentrações normais de TSH , e que em galgos surgem valores normais de concentração de TSH para valores de tT_4 e fT_4 supostamente baixos. Em cães desta raça a concentração sérica de tT_3 deve ser medida e, quando os animais são eutiroideus, os seus valores estão dentro do intervalo de referência (Ferguson, 2007).

10. Diagnóstico terapêutico

Em alguns casos, quando os testes de diagnóstico são inconclusivos, pode justificar-se o avanço para o tratamento com *l*-tiroxina. Uma evolução positiva juntamente com a resolução dos sinais clínicos pode significar que o animal padece de facto de hipotireoidismo. Contudo, antes de se antecipar esta abordagem há que verificar se o quadro clínico é compatível e não existe uma outra doença que possa ser o motivo das manifestações clínicas em curso. Devem existir alterações que nos permitam avaliar e monitorizar a evolução durante o ensaio terapêutico. O ensaio terapêutico deve ser instituído apenas se se verificar um dos resultados para os testes de função: (1) Concentração de tT_4 baixa, (2) concentração de tT_4 normal e teste positivo para T_4AA , (3) concentração de tT_4 normal e concentração de TSH alta (Ferguson, 2007).

11. Diagnóstico em animais previamente tratados com *l*-tiroxina

É possível saber se, de facto, um animal que está com uma terapêutica à base *l*-tiroxina é hipotiroideu. Nos animais eutiroideus que estão a ser suplementados com hormonas da tiróide há uma supressão da secreção de TSH por parte da hipófise, com consequente atrofia da tiróide. Nestes animais as concentrações de TSH estão diminuídas ou mesmo indetectáveis. A diminuição dos valores está directamente relacionada com o grau de atrofia originada pela suplementação hormonal.

Assim, a terapêutica deve ser interrompida pelo tempo necessário, de modo a que o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide possa voltar ao normal, antes de se proceder aos testes funcionais. O tempo que deve ser estabelecido entre o final da terapêutica e a realização de novos testes depende da duração do tratamento, da dose, da frequência de administração e da variabilidade intrínseca de cada animal. O tempo de espera proposto para nova avaliação da função tiroideia é no mínimo 4 semanas, sendo o ideal 6 a 8 semanas (Feldman & Nelson, 2004).

12. Tratamento e monitorização

Independentemente da causa subjacente ao hipotiroidismo, a terapêutica de eleição baseia-se fundamentalmente na suplementação com a hormona tiroxina sintética, a *l*-tiroxina sódica. A terapêutica com T₄ preserva a conversão normal de T₄ para T₃ ao nível dos tecidos, permitindo que a regulação das concentrações de T₃ se processe pelos mecanismos fisiológicos normais. Deste modo, diminui-se a probabilidade de se originar hipertiroidismo iatrogénico. Por outro lado, o tratamento com T₃ não está aconselhado por dois motivos principais, a probabilidade de se complicar como hipertiroidismo iatrogénico é maior, e o seu tempo de semi-vida é significativamente menor pelo que exigiria 3 administrações diárias da hormona. O tratamento com T₃ está indicado nos casos em que a absorção intestinal de T₄ é baixa, uma vez que a absorção intestinal de T₃ é de quase 100% em comparação com a absorção da T₄ que varia de 10% a 50% (Ettinger & Feldman, 2005). No passado, o tratamento com T₃ estava descrito em animais que apresentavam baixas concentrações de T₃ apesar de terem valores de T₄ normais. Actualmente, este tratamento não é recomendado, uma vez que, o motivo no qual se baseava essa recomendação, nomeadamente uma hipotética insuficiência de transformação de T₄ em T₃, nunca foi observado em cães. Em vez disso, este quadro de alteração provavelmente seria uma manifestação da síndrome do eutiroides doente, da presença de anticorpos anti-T₃ ou duma variação diurna normal das concentrações de T₃ (Ettinger & Feldman, 2005).

O uso de extractos de tiróide liofilizados está também desaconselhado, como consequência da elevada variabilidade verificada no rácio de biodisponibilidade de T₄:T₃ destes preparados, dificultando o estabelecimento duma dose diária apropriada (Ettinger & Feldman, 2005).

Há produtos no mercado que combinam T₄ e T₃, mas o rácio nestes produtos de T₄:T₃ é de 4:1. A actividade fisiológica da glândula tiróide excreta estas hormonas num rácio de 20:1, pelo que a utilização destes produtos eleva em muito o risco de se desenvolver um hipertiroidismo iatrogénico.

A dose óptima de *l*-tiroxina é variável entre cães, devido à volubilidade intrínseca da absorção intestinal de T₄, e devido ao tempo de semi-vida da hormona em circulação (Nachreiner *et al.*, 1993).

O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 0,02 mg/kg PO BID (sendo a dose máxima de 0,8 mg por cão) e deve ser ajustada consoante os valores da concentração de T₄. O tratamento inicial deve ser distribuído por duas vezes ao dia, de modo a que probabilidade de resposta seja maximizada; na presença de uma resposta positiva e de valores normais de T₄, pode-se ensaiar o tratamento numa toma diária única. É postulado que, a biodisponibilidade é variável consoante a indústria farmacêutica que detém a patente da hormona sintética. Este factor deve ser tido em consideração aquando da adequação da dose a instituir a cada animal (Ettinger & Feldman, 2005).

A eficácia da terapêutica instituída deverá ser testada 4 a 8 semanas após o seu início. O valor da concentração de T₄ deverá estar dentro dos limites padrão num momento que preceda a administração da dose diária, e deverá atingir o seu máximo 4 a 6 horas após a administração. Nessa altura, a concentração de T₄ ideal deverá situar-se no limite máximo ou ligeiramente acima deste. Embora esta abordagem seja correntemente utilizada, ela pode resultar numa sobre-suplementação hormonal nalguns casos. Uma forma de contornar esta situação, consistiria no ajustamento da dose de acordo com o valor da concentração de TSH. No entanto, não estão disponíveis actualmente testes com sensibilidade suficiente que distingam um valor baixo de concentração sérica de TSH de um outro valor normal (Nelson & Feldman, 2005). Acredita-se que os cães possuam uma resistência relativa ao desenvolvimento de hipertiroidismo iatrogénico devido ao tempo de semi-vida da T₄. Todavia, não se realizaram até ao momento estudos que avaliem o efeito a longo termo da sobredosagem de *l*-tiroxina nestes animais. As concentrações de T₄ devem ser medidas de 4-8 semanas durante os primeiros 6-8 meses de tratamento, uma vez que o metabolismo da T₄ altera-se à medida que o estado metabólico do indivíduo normaliza. As análises de seguimento devem ser realizadas bianualmente a partir desse ponto, a não ser que ocorra modificação da marca do produto, e nessa situação devem ser feitas as considerações necessárias como se do início do tratamento se tratasse (Ettinger & Feldman, 2005).

Na maioria dos cães hipotiroídeos os sinais clínicos são controlados com a dose de 0.02 mg/kg PO SID (Dixon, Reid & Mooney, 2002). Contudo, a terapêutica deve ser sempre pensada ao nível do indivíduo e baseada na sua resposta clínica, nos resultados da monitorização e na presença ou ausência de doenças concomitantes. Deve registar-se uma melhoria na actividade na primeira ou segunda semanas; a perda de peso deve ser evidente às 8 semanas. O pêlo pode apenas normalizar o seu aspecto ao fim de vários meses, e a pelagem

pode aparentar-se pior no início do tratamento como consequência da queda simultânea dos pêlos em telogénese. Uma melhoria na função miocárdica é normalmente evidente em 8 semanas, mas pode demorar até 12 meses. Os défices neurológicos melhoram rapidamente após o início do tratamento, mas a completa resolução dos sinais pode levar entre 8 a 12 semanas (Nelson & Feldman, 2005).

Uma suplementação inadequada de hormona tiroideia resulta numa resposta clínica incompleta. Nalguns casos, pode ser difícil estabelecer o que é um comportamento normal, pois a duração alargada de alguns sinais de hipotiroidismo, torna problemático para os proprietários distinguirem o que era habitual antes do estabelecimento da doença, e o que é de facto patológico. Um exemplo disso é a avaliação do nível de actividade do animal. Por todos estes motivos, a monitorização atenta do paciente é fulcral para um sucesso terapêutico. No Homem, alguns indivíduos não alcançam uma completa remissão de alguns dos sinais até que se adicione à terapêutica com T₄, uma suplementação com T₃; nos cães não está ainda provada a necessidade de adição de T₃ (Ettinger & Feldman, 2005).

Surgiu recentemente no mercado uma formulação de *l*-tiroxina líquida para administração oral. Le Traon *et al.* (2009) efectuaram um estudo para testar a eficácia desta nova formulação e chegaram a algumas conclusões benéficas para o tratamento do hipotiroidismo. De acordo com esta nova formulação, o tratamento do hipotiroidismo foi iniciado a uma dose de 20 µg/Kg de peso SID, que é metade da dose estabelecida para as formulações sólidas (em que a dose inicial defendida é 20 µg/Kg de peso BID). Esta dose foi suficiente para controlar os sinais de hipotiroidismo na maior parte dos animais em estudo. A percentagem de animais em que se conseguiu controlar os sinais de hipotiroidismo com menos de 20µg/Kg de peso SID foi cerca de 85%, que é um resultado superior àqueles obtidos no tratamento com a forma sólida de *l*-tiroxina (65%), segundo Dixon *et al.* (2002). Uma explicação possível para este facto, relaciona-se com a maior absorção da *l*-tiroxina na forma líquida em comparação com a forma sólida. Um estudo realizado em animais saudáveis verificou que, a biodisponibilidade da *l*-tiroxina na forma líquida em comparação com a forma sólida, era de 160% (Le Traon, Burgaud & Horspool, 2008). Outro factor que pode também contribuir para a maior eficácia foi o cuidado em não administrar o fármaco juntamente com a comida, pois a administração conjunta poderia resultar numa diminuição da absorção, como foi demonstrado em cães saudáveis por Le Traon *et al.* (2008). Foi pedido ainda aos proprietários que a administração do fármaco fosse efectuada sempre à mesma hora e que a dieta do animal não variasse durante o estudo, para reduzir ao mínimo as possíveis variáveis (Le Traon *et al.*, 2009).

Quando estamos perante um coma por mixedema, deve ser inicialmente administrada T₄ endovenosa (5 µg/Kg) para contornar o problema posto pela sua fraca absorção intestinal,

resultante da hipomotilidade intestinal que o animal apresenta quando se encontra neste estado. Outras medidas terapêuticas de suporte aplicadas nestes casos passam por uma fluidoterapia apropriada, pelo aquecimento do animal e pela ventilação assistida quando necessária (Ettinger & Feldman, 2005).

12.1. Ajustes na terapêutica no caso de haver doenças concomitantes

12.1.1. Cardiomiopatia

Nos animais que padecem em simultâneo de cardiomiopatia e de hipotiroidismo, como a suplementação com T₄ aumenta o consumo de oxigénio por parte do miocárdio, pode conduzir a uma descompensação cardíaca. Nestes casos, a dose inicial de T₄ deve ser reduzida para 50 ou 25% da dose estabelecida, podendo ser posteriormente aumentada, de um modo gradual, em consonância com a monitorização hormonal e avaliação da função cardíaca do paciente até que se atinja a dose ideal (Ettinger & Feldman, 2005).

Devido ao facto de cães eutiroideos com doença cardíaca poderem ter diminuição da concentração de hormonas tiroideias, o diagnóstico de hipotiroidismo deve ser feito com prudência, a fim de se evitarem tratamentos inapropriados (Ettinger & Feldman, 2005).

12.1.2. Hipoadrenocorticism

Nas situações em que hipoadrenocorticism e hipotiroidismo coexistem, devem primeiro ser repostos os níveis de mineralocorticóides e de glucocorticóides antes de se proceder à suplementação com T₄, pois um aumento na taxa metabólica pode exacerbar os desequilíbrios electrolíticos (Ettinger & Feldman, 2005).

12.2. Causas de insucesso terapêutico

Um diagnóstico incorrecto de hipotiroidismo é a causa mais comum de insucesso terapêutico. Doenças como o hiperadrenocorticism, atopia ou dermatite alérgica à picada da pulga podem ter sinais clínicos semelhantes aos do hipotiroidismo e estão muitas vezes associadas a uma diminuição da concentração das hormonas da tiróide (síndrome do eutiroideu doente) (Ettinger & Feldman, 2005). Quando um cão não responde à terapêutica com *l*-tiroxina, deve-se avaliar novamente a história pregressa, os dados do exame físico e os testes de função que inicialmente conduziram ao diagnóstico de hipotiroidismo. Procura-se desta forma elaborar uma lista concisa de diagnósticos diferenciais, que devem ser racionalmente avaliados de acordo com as evidências clínicas e correctamente excluídos. Adicionalmente, deve também ser investigada a qualidade da terapêutica recomendada em termos de complacência do dono, recurso inadvertido a fármacos fora de validade, dose ou frequência de administração

inapropriadas, utilização de genéricos e baixa absorção intestinal (Nelson & Feldman, 2004). Neste último caso pode ser tentada a substituição da T₄ por T₃ (Ettinger & Feldman, 2005).

12.3. Tirotoxicose

A tirotoxicose é bastante incomum em cães medicados com *l*-tiroxina, como consequência das adaptações fisiológicas que impedem a absorção intestinal da hormona e pelo aumento da sua *clearance* renal e hepática (Nachreiner & Refsal, 1992). Contudo, podem desenvolver-se sinais de tirotoxicose em cães que estejam a receber doses excessivas de *l*-tiroxina, ou naqueles em que o tempo de semi-vida da hormona esteja inerentemente aumentado, como é o caso dos animais com planos terapêuticos baseados em duas tomas por dia. Cães também em risco de desenvolvimento de tirotoxicose são aqueles que possam apresentar insuficiência renal ou hepática com consequente atraso na metabolização do fármaco (Nelson & Feldman, 2004).

Os principais sinais de tirotoxicose observados são: taquipneia, nervosismo, comportamentos agressivos, poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Quando associado a estes sinais se verifica um aumento da concentração sérica de tiroxina, a suspeita de tirotoxicose aumenta. Contudo, estão descritos casos de animais que desenvolvem sinais de tirotoxicose com valores normais de tiroxina, assim como o contrário, ou seja, cães com aumento sérico da concentração de tiroxina sem sinais de tirotoxicose (Nelson & Feldman, 2004).

Nestes casos deve ser ajustada a dose e a frequência de administração de *l*-tiroxina e, em função da gravidade dos sinais apresentados, podendo mesmo ser necessária a interrupção da terapêutica por alguns dias. Os sinais de tirotoxicose resolvem-se em 1 a 3 dias, se forem de facto consequentes da suplementação hormonal e se for efectuado um ajuste correcto. Estes animais devem ser monitorizados até 2 a 4 semanas após o ajuste da medicação e o término dos sinais de tirotoxicose (Nelson & Feldman, 2004).

13. Prognóstico

O prognóstico para cães com hipotiroidismo depende da sua etiologia. A esperança de vida de um cão adulto com hipotiroidismo primário não é alterada, se estiver sob uma correcta suplementação com *l*-tiroxina. A maior parte dos sinais, senão todos, associados ao hipotiroidismo, resolvem-se com a suplementação hormonal (Nelson & Feldman, 2004).

O prognóstico em cachorros com hipotiroidismo congénito é reservado e depende da gravidade das afecções articulares e esqueléticas no momento em que é iniciada a terapêutica de suplementação hormonal (Nelson & Feldman, 2004).

O prognóstico no caso de hipotiroidismo secundário, originado pela destruição ou malformação hipofisária, é reservado a mau. A esperança média de vida de um cão com

malformações congénitas na hipófise está diminuída, principalmente devido às múltiplas complicações que desde cedo se desenvolvem. O hipotiroidismo secundário adquirido é muitas vezes o resultado de uma massa, que se instala na zona da hipófise, e com potencial capacidade de expansão às outras regiões cerebrais. Neste último caso, o prognóstico é também reservado (Nelson & Feldman, 2004).

III- ESTUDO RETROSPECTIVO DE CÃES COM HIPOTIROIDISMO CANINO OBSERVADOS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR NO HOSPITAL ESCOLAR DA FMV

1. Material e métodos

Durante o estágio curricular efectuado no hospital da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, no período de 15 de Setembro de 2008 a 15 de Fevereiro de 2009, o autor acompanhou casos em que se diagnosticou hipotiroidismo, bem como as consultas de seguimento da mesma doença. A partir dos dados recolhidos durante as consultas e através das informações contidas nas fichas clínicas, foi elaborado um estudo estatístico com o objectivo de compará-lo à literatura existente.

Para a análise estatística foram incluídos 10 canídeos, com o objectivo de estudar as alterações dos parâmetros bioquímicos e hematológicos, e ainda os parâmetros de função tiroideia. O autor abordou ainda neste estudo, os sinais clínicos que poderiam estar associados ao hipotiroidismo.

Para o diagnóstico conclusivo de hipotiroidismo, incluíram-se vários factores, nomeadamente toda a história pregressa do canídeo, os sinais clínicos apresentados na consulta, e finalmente as alterações hematológicas e bioquímicas. Foram realizados testes de função tiroideia, pela determinação da concentração total de tiroxina, em 9/10 (90%) dos canídeos, e determinou-se a concentração da fracção livre de tiroxina pelo método de radioimunoensaio em 1/10 (10%) dos canídeos. Concomitantemente, foi medida a concentração sérica de TSH canina em toda a população.

De modo a atingir o diagnóstico definitivo de hipotiroidismo canino, e eliminar outras afecções que pudessem estar em curso, realizou-se na amostra populacional outros exames complementares, nomeadamente exames imagiológicos (radiografias e ultrassonografias), citologias cutâneas e painéis de estudo hormonal.

O autor abordou ainda um caso de síndrome do eutiroides doente, com base na história de um canídeo que desenvolveu hiperadrenocorticismismo. Anteriormente ao diagnóstico de

hiperadrenocorticismo e instituição da terapêutica correcta, este animal apresentava um valor de concentração total de tiroxina sérica abaixo do valor padrão para esta hormona.

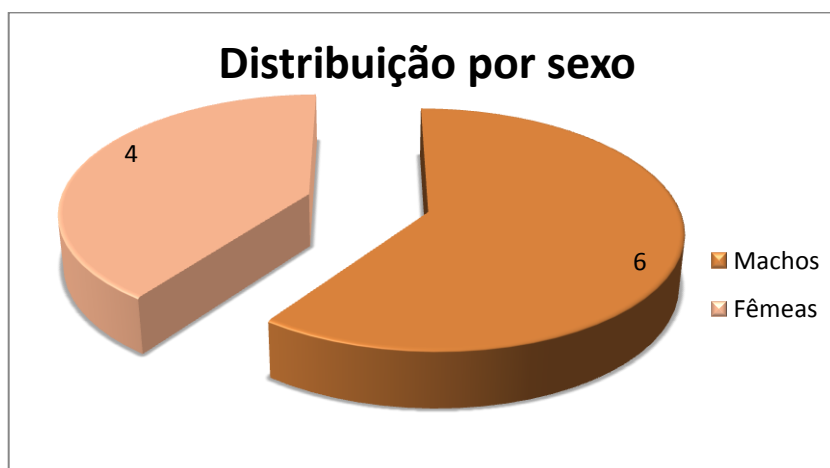
Após recolhida a informação contida nas fichas clínicas e nos questionários efectuados aos proprietários, procedeu-se à análise dos dados através do programa informático Microsoft® EXCEL, com posterior aplicação de fórmulas e construção de gráficos.

2. Resultados

2.1. Caracterização da amostra

A população estudada é constituída por 10 canídeos aos quais foi diagnosticado hipotiroidismo canino. De entre os 10 animais, 60% correspondiam ao sexo masculino (6/10) e 40% ao sexo feminino (4/10) como apresentado no Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribuição da população em relação ao sexo



Em relação à distribuição da amostra, tendo em conta a raça de cada animal, podemos verificar que os cães de raça indeterminada surgem em maior incidência (40% representando 4/10 animais), seguindo-se as raças Golden Retriever e Caniche, cada uma representando 20% do total da população (2/10 animais)(Tabela 2).

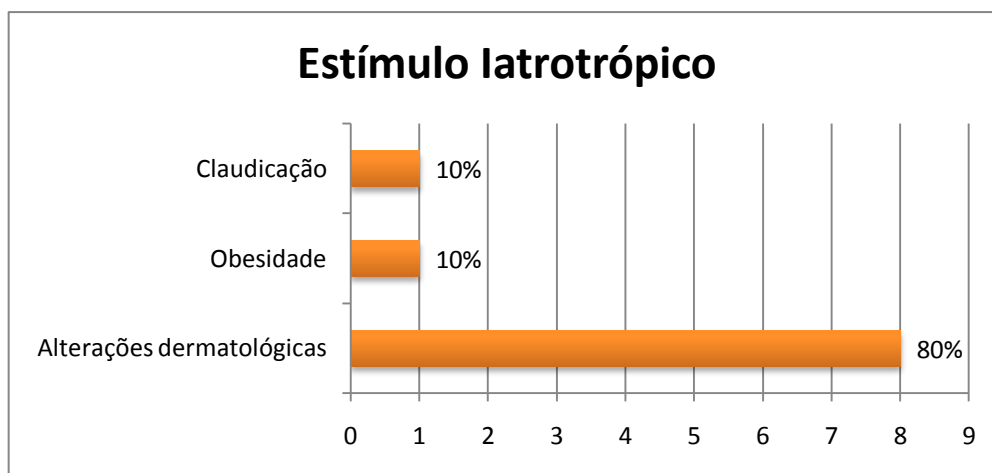
Tabela 2. Distribuição da população em relação à raça

Raça	n	Fr (%)
Indeterminada	4	40
Caniche	2	20
Golden Retriever	2	20
Pastor Alemão	1	10
Pitbull	1	10
Total	10	100

No que concerne à idade dos canídeos na altura do diagnóstico de hipotireoidismo, verificou-se que a média de idades foi de 7 anos (mais precisamente 6,7 anos), compreendendo indivíduos entre os 4 e os 9 anos de idade.

No que diz respeito ao estímulo iatrotrópico da população em estudo, podemos afirmar que a grande maioria dos animais (80% da população total, correspondendo a 8/10 canídeos) apresentou-se à consulta devido a alterações dermatológicas. Contudo, em 2/10 canídeos o estímulo iatrotrópico diferiu, sendo a obesidade (1/10) e a claudicação (1/10) o motivo da consulta.

Gráfico 2. Distribuição do estímulo iatrotrópico da população em estudo (em frequência absoluta e relativa)



2.2. Sinais clínicos

Os sinais clínicos mais frequentes na amostra de animais com hipotireoidismo em estudo foram aqueles associados a alterações dermatológicas, e à diminuição do metabolismo basal. Não se observaram sinais associados ao sistema nervoso, aos aparelhos genital e digestivo, sendo as alterações oftalmológicas os sinais menos frequentemente detectados (Gráfico 3).

2.2.1. Sinais dermatológicos

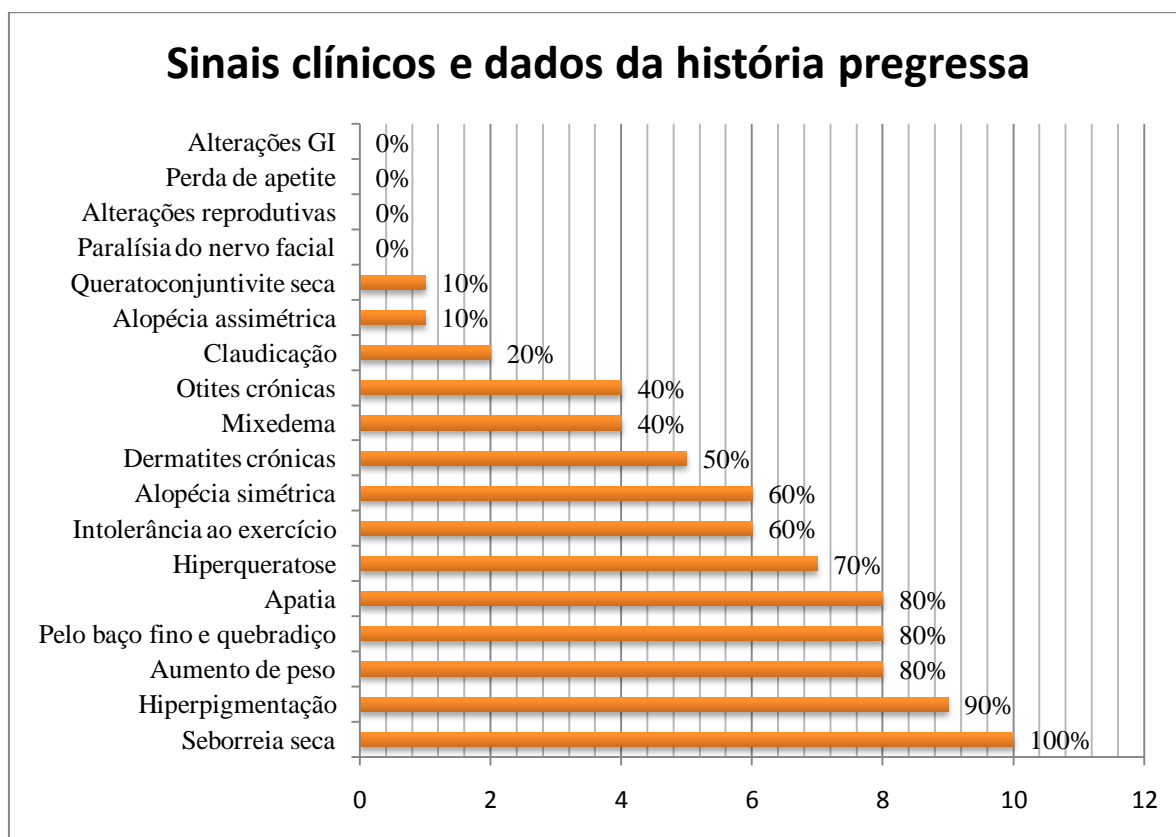
A população do estudo apresentava, na altura do diagnóstico, uma grande frequência dos sinais de carácter dermatológico. Através da observação do gráfico 3 podemos constatar que todos os canídeos do estudo (10/10) apresentavam seborreia seca. Constatou-se também que 90% (9/10) dos indivíduos apresentavam hiperpigmentação cutânea. Concomitantemente,

8/10 (80%) dos canídeos apresentavam o pêlo baço, fino e quebradiço. Para além destas alterações, verificou-se também que 60% (6/10) da população apresentava alopecia simétrica.

2.2.2. Sinais de diminuição do metabolismo basal

Alguns dos sinais atribuídos à diminuição do metabolismo basal foram também observados na amostra populacional de canídeos com hipotireoidismo deste estudo. Assim, 80% (8/10) dos indivíduos apresentavam aumento de peso, e com a mesma incidência foi observada apatia.

Gráfico 3. Distribuição dos sinais clínicos e dos dados da história pregressa (frequência relativa e absoluta).



2.3. Alterações laboratoriais

Embora não se tenham realizado análises sanguíneas a todos os animais do presente estudo, nomeadamente perfil bioquímico e hematológico, o autor efectuou o estudo estatístico possível de acordo com os dados recolhidos das fichas clínicas.

Pela análise da tabela 3 podemos constatar que antes do diagnóstico, 57% (4/7) dos animais apresentavam diminuição do hematócrito e da hemoglobina. Em 3/4 dos animais com essa diminuição, os valores hemoglobina corpuscular média (HCM) e da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) estavam dentro dos parâmetros normais, no restante

1/4 dos animais os valores da HCM e CHCM estavam diminuídos. Adicionalmente, em 29% (2/7) dos animais verificou-se uma linfopénia ligeira e em 14% (1/7) uma leucopénia ligeira.

Tabela 3. Resultados dos Hemogramas da população do estudo

Parâmetros (intervalo de referência ¹)	Animal 2	Animal 5	Animal 6	Animal 7	Animal 8	Animal 9	Animal 10
Eritrócitos ($5,5-8,5 \times 10^6/\mu\text{L}$)	6	4,97↓	4,92↓	4,94↓	4,36↓	4,82↓	7,22
Plaquetas ($200-500 \times 10^3/\mu\text{L}$)	331	479	89,9	281	284	293	303
Hemoglobina (12-18g/dL)	14,5	13,4	9,52↓	11,5↓	10,3↓	11,1↓	17,3
Hematócrito (37-55%)	45,7	37,7	32,6↓	33,5↓	29,6↓	32,2↓	51,4
VCM (60-77 fL)	76,3	75,7	66,3	67,9	67,9	66,8	71,2
HCM (19,5-24,5 pg)	24,1	26,9	19,4↓	23,2	23,6	23,1	24
CHCM (32-36 g/dL)	31,7↓	35,5	29,2↓	34,2	34,7	34,5	33,7
Leucócitos ($6-17 \times 10^3/\mu\text{L}$)	12,4	8,25	10,5	5,61↓	6,06	6,76	13
Neut. não segmentados (0-300/ μL)		0	0	0	0	0	
Neut. segmentados (3000-11500/ μL)		7178	8295	3647	3878	5002	
Linfócitos (1000-4800/ μL)		743↓	840↓	1459	1454	1149	
Monócitos (150-1350/ μL)		330	1050	281	364	473	
Eosinófilos (100-1250/ μL)		0	315	224	364	135	
Basófilos (raros)		0	0	0	0	0	

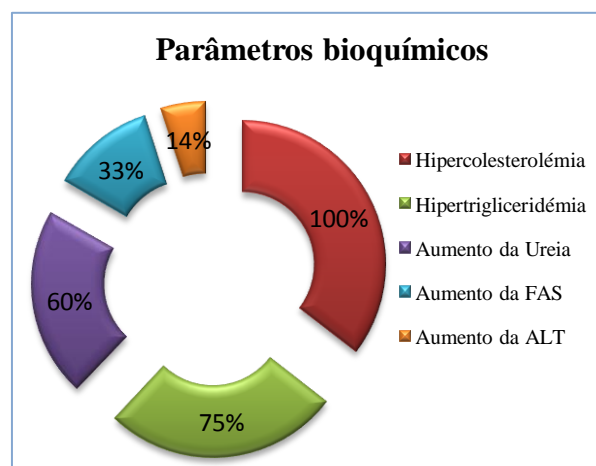
Legenda:¹(Feldman, Zinkl & Jain, 2000). VCM- Volume Corpuscular Médio. HCM- Hemoglobina Corpuscular Média. CHCM- Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média. Neut.- neutrófilos. ↓ - parâmetro diminuído.

Quanto às análises bioquímicas (tabela 4), constatou-se que todos os canídeos do estudo que as realizaram (5 cães) apresentavam hipercolesterolemia. Em relação à concentração sanguínea de triglicéridos, constatou-se que 75% (3/4) dos cães apresentavam valores séricos acima do valor de referência. Também se pode constatar, que os valores séricos de ureia se encontram acima do intervalo normal em 60% da população testada (3/5). Quanto às enzimas hepáticas, observou-se um aumento na concentração sérica da enzima fosfatase alcalina (FAS) em 33% (1/3) dos cães testados, bem como um aumento da concentração sérica de alanina aminotransferase (ALT) em 14% (1/7) da população testada.

Tabela 4. Alterações dos parâmetros bioquímicos na população em estudo

Parâmetros Bioquímicos	n/t	FR(%)
Hipercolesterolemia	5/5	100
Hipertrigliceridemia	3/4	75
Aumento da Ureia	3/5	60
Aumento da FAS	1/3	33
Aumento da ALT	1/7	14

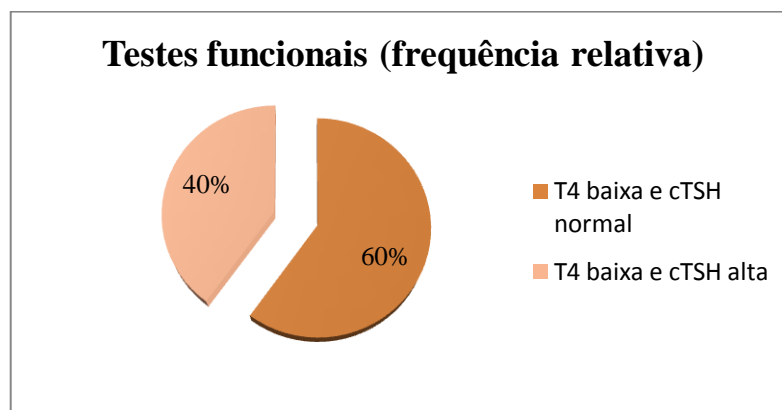
Gráfico 4. Distribuição das alterações bioquímicas tendo em conta a frequência relativa



Legenda: FAS- fosfatase alcalina sérica. ALT- alanina aminotransferase

Como se pode constatar pelo gráfico 5, todos os cães da população em estudo apresentavam uma concentração sérica de tiroxina abaixo dos valores padrão. Adicionalmente efectuaram-se medições de cTSH em toda a população, sendo que 40% (4/10) apresentavam valores acima do padrão e os restantes canídeos (60%) apresentavam valores dentro dos parâmetros normais.

Gráfico 5. Distribuição dos resultados dos testes funcionais da tiróide nos animais do estudo



Legenda: T₄- concentração de tiroxina sérica. cTSH- concentração sérica de tirotropina canina.

2.4. Exames complementares

Alguns canídeos do estudo foram sujeitos a exames complementares, tendo em vista a exclusão dos restantes diagnósticos diferenciais. Neste sentido, dois animais foram sujeitos a pesquisa de leishmaniose pelo método de imunofluorescência indirecta (IFI), com resultados negativos para a presença desse parasita em ambos os casos.

Dois cães foram sujeitos a ultrasonografia abdominal, com finalidades diferentes, nomeadamente por suspeita de tumor testicular num dos cães, e no outro por suspeita de hiperadrenocorticism. No primeiro caso a ultrasonografia confirmou a suspeita de tumor testicular, pelo que se optou pela orquiectomia. No cão com suspeita de hiperadrenocorticism, a ultrasonografia não foi conclusiva, já que não se verificou quaisquer alterações na dimensão das glândulas adrenais. Este canídeo foi posteriormente submetido ao teste de supressão do eixo hipófise-adrenal com dexametasona em doses baixas, que veio excluir a hipótese de hiperadrenocorticism.

Concomitantemente, foram realizados exames radiográficos, nomeadamente radiografias coxo-femorais em dois animais que se apresentaram à consulta com claudicação. Diagnosticou-se em ambos os casos displasia da anca.

Foram também realizados exames radiográficos a um cão, que ao exame físico apresentava desconforto à palpação abdominal e que apresentava um nódulo na transição metatarso-falângica do membro posterior direito. A radiografia abdominal não revelou qualquer

anormalidade detectável por este meio e a radiografia ao membro não revelou envolvimento ósseo da lesão.

Foi realizada citologia por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) num canídeo que apresentava um nódulo na região do dorso, a citologia revelou que se estava perante um lipoma.

Num dos cães que apresentava hiperqueratose marcada, foi realizada citologia pelo método da fita-cola, através deste meio foram identificadas formas de *Malassezia spp.*

2.5. Diagnóstico de hipotiroidismo nos cães do estudo

Após a avaliação cuidadosa da história pregressa, sinais clínicos e alterações nas análises sanguíneas, foram sujeitos aos testes de função tiroideia os canídeos com alterações compatíveis com o diagnóstico de hipotiroidismo canino. Assim, o diagnóstico final foi possível pela integração dos testes de função tiroideia e as alterações clínicas e analíticas verificadas.

Na avaliação inicial dos pacientes, e ainda antes de estes serem submetidos aos testes de função da tiróide, foi dispendida especial atenção à presença de doenças que poderiam falsear os resultados destes testes. Além disso, foram também motivo de consideração os fármacos instituídos anteriormente que pudessem conduzir ao mesmo efeito de falseamento.

2.6. Terapêutica instituída inicialmente

Apesar de não terem sido seguidas as terapêuticas e seu controlo nos cães do estudo, a terapêutica inicial consistia em *l*-tiroxina, nome comercial Letter[®], sendo a dose inicial de *l*-tiroxina 0.02 mg/Kg BID para todos os casos em estudo.

2.7. Terapêutica complementar

Nos cães em que foi diagnosticada displasia da anca e que apresentavam claudicação dos membros posteriores, foi efectuada uma terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides, como o carprofeno (Rimadyl[®]) na dose de 2 a 4 mg/kg PO SID. Como terapêutica adjuvante em alguns casos iniciou-se terapêutica com protectores articulares, nomeadamente com Cosequin[®].

Aos canídeos que apresentavam piodermite, a abordagem inicial foi terapêutica com antibióticos de largo espectro como amoxicilina associada a ácido clavulânico, na dose de 12,5 a 25 mg/kg, BID ou TID, tendo a terapêutica uma duração entre os 15 e os 21 dias dependendo da evolução das lesões.

No caso do canídeo que apresentava dermatite por *Malassezia spp*, optou-se pelo tratamento com um anti-fúngico, o itraconazol, na dose de 5 mg/kg, SID durante um período de 15 dias associado ao ácido ursodeoxicólico (Destolit[®]), na dose de 10 a 15 mg/kg PO, SID.

2.8. Monitorização da terapêutica para hipotiroidismo

O estudo da monitorização da terapêutica do hipotiroidismo na amostra em estudo foi muito difícil, porque: (1) os cães não compareciam à consulta de controlo na data estipulada pelos médicos veterinários, (2) alguns animais não compareceram a mais nenhuma consulta após o diagnóstico e (3) em alguns casos, na última recolha de dados ainda não tinha passado o tempo previsto desde a instituição da terapêutica até à data do primeiro controlo. Apesar disso, nas fichas clínicas dos cães havia alguma descrição da evolução das lesões. O autor notou que as melhorias mais facilmente reconhecidas pelos proprietários, eram as relacionadas com condições dermatológicas, nomeadamente a resolução da alopecia e uma melhoria no estado do pêlo. Também facilmente notado pelos proprietários, foi o aumento da actividade do cão após instituída a terapêutica.

2.9. Caso de síndrome do eutiroides doente

Durante o estágio curricular surgiu um canídeo à consulta com diagnóstico de hipotiroidismo já efectuado e a fazer terapêutica para o mesmo. Contudo, não se estavam a observar melhorias significativas no estado do cão em resposta à terapêutica instituída pelo médico veterinário, que na altura seguia o paciente. O caso foi revisto e tomados em conta a história pregressa, o exame físico, bem como as análises sanguíneas e as alterações dos exames complementares a que este tinha sido sujeito na altura do diagnóstico de hipotiroidismo.

O canídeo era de raça Chow-chow e tinha 8 anos de idade, e apresentava um longo historial clínico, que contava com cirurgias oftalmológicas para redução de entropion e hemimandibulectomia para resolução de osteosarcoma da mandíbula. Numa das consultas pós-cirúrgicas, a proprietária referiu que o canídeo tinha desenvolvido recentemente poliúria (PU) e polidipsia (PD). O médico veterinário pôde reparar ainda no decorrer da consulta que o animal apresentava abdómen pendular, alopecia e pústulas no abdómen ventral. Perante o quadro que o cão apresentava, optou-se pela realização de análises sanguíneas (hemograma e bioquímicas), testes de função tiroideia, análise de urina tipo II e ecografia abdominal.

No que diz respeito aos exames laboratoriais efectuados, verificou-se que no hemograma o canídeo apresentava ligeira eritrocitose e ligeiro aumento da concentração de hemoglobina e do valor do hematócrito. Adicionalmente, no perfil bioquímico apenas havia a considerar um ligeiro aumento na concentração sérica das proteínas totais. Na análise de urina tipo II

verificou-se que o pH estava alcalino (8,5) e foram observados no exame de sedimento cerca de 30 a 40 leucócitos por campo de 400x.

Finalmente, quanto ao resultado dos testes de função tiroideia, o valor de T₄ estava abaixo do valor referência e o valor da cTSH estava normal.

À ecografia abdominal, as únicas alterações registadas foram um aumento da ecogenicidade do fígado e da espessura da parede da vesícula biliar.

Na consulta de seguimento, a proprietária referiu que tanto a polidipsia como a poliúria persistiam, bem como todas as alterações dermatológicas anteriormente verificadas. O médico veterinário constatou ainda que o cão apresentava também comedões e desenvolvimento de piodermite nas axilas, zona peri-anal e abdómen ventral.

Depois de avaliadas todas as alterações, instituiu-se a terapêutica direccionada para a resolução de hipotiroidismo, e antibioterapia dirigida ao controlo da piodermite. Decidiu-se reavaliar o cão duas semanas após o início da terapêutica.

O canídeo surgiu à consulta cerca de dois meses depois, apresentando melhorias no estado do pêlo e diminuição do peso. Com base nestes dados, decidiu-se pela manutenção da terapêutica.

Quatro meses após se ter iniciado a terapêutica para hipotiroidismo, o animal mantinha PU/PD, pele frágil e abdómen pendular. Nesta altura a proprietária referiu ainda que o canídeo apresentaria polifagia. Foi realizado nesta data, o teste de supressão do eixo hipófise-adrenal com baixas doses de dexametasona, para se averiguar a hipótese de se estar perante uma situação de hiperadrenocorticism, a qual se viria a confirmar. Posteriormente, foram então efectuadas novas análises sanguíneas, e iniciou-se a terapêutica com trilostano. O animal foi melhorando gradualmente, com remissão das lesões cutâneas e resolução gradual da PU/PD e polifagia.

3. Discussão

3.1. Caracterização da amostra

Os parâmetros de selecção dos canídeos para inclusão no estudo estatístico seguiram alguns critérios, de modo a obter uma amostra o mais uniforme possível. O autor procurou abordar casos que estariam bem documentados, com boa descrição das alterações ao exame físico assim como história pregressa bem elaborada. Com vista a tornar mais fácil a recolha de dados sobre a história pregressa, o autor elaborou um questionário para realizar aos proprietários durante a consulta. Em alguns casos o questionário foi feito por telefone, de modo a completar os dados clínicos de animais cujo diagnóstico estava já estabelecido.

O diagnóstico de hipotireoidismo nos animais deste estudo foi obtido através da integração de dados do exame físico, história pregressa e análises laboratoriais. Assim, apenas se incluíram cães que tivessem padrão clínico compatível com hipotireoidismo, associado a alterações laboratoriais que suportassem a suspeita.

Neste estudo verificou-se que 60% dos cães com hipotireoidismo eram do sexo masculino e 40% pertenciam ao sexo feminino, ainda que, Dixon *et al.* (1999) não tenham verificado qualquer relação entre o sexo dos indivíduos e a predisposição para a doença. Verificou-se também uma maior prevalência da doença em animais de raças indeterminadas, seguida da raça Caniche e Golden Retriever. A maior predisposição das raças indeterminadas e Golden Retriever está de acordo com o que é afirmado por Panciera (1994b), mas em desacordo com Dixon *et al.* (1999), que referem não haver qualquer predisposição racial para o desenvolvimento de hipotireoidismo.

Quanto ao estímulo iatrogênico, na maior parte dos casos (80%) consistia em alterações dermatológicas. A causa desta elevada incidência pode ser devida a dois factores: (1) todos os animais do estudo apresentavam alterações cutâneas e (2) as alterações cutâneas são prontamente notadas pelos proprietários.

O hipotireoidismo canino é uma doença de cães jovens a adultos. Neste estudo a média de idade ao diagnóstico foi de 6,7 anos sendo o intervalo de idades entre os 4 e os 9 anos. Os dados obtidos em relação à idade dos cães do estudo estão concordantes com o valor obtido em estudos com populações maiores (Dixon *et al.*, 1999; Panciera, 1994b).

3.2. Sinais clínicos

Os sinais mais comuns de hipotireoidismo são: (1) os dermatológicos e (2) os consequentes da diminuição do metabolismo basal (como por exemplo apatia e ganho de peso) (Feldman & Nelson, 2004). As hormonas da tireóide são importantes na fisiologia cutânea, sendo que as alterações dermatológicas no hipotireoidismo podem ser muito extensas. A persistência da fase de telogénese que acontece nesta doença, leva a que haja uma fragilidade dos pêlos, o que pode levar a que haja alopecia em zonas mais ou menos extensas do corpo.

Os sinais dermatológicos predominantes foram a seborreia seca, a hiperpigmentação, a hiperqueratose, a alopecia e as alterações no estado do pêlo (pêlo baço, fino e quebradiço), sendo que todos estes sinais tinham incidência acima dos 50%. Noutros estudos os sinais dermatológicos estariam presentes em cerca de 59% a 80% dos indivíduos (Panciera, 1994b; Dixon *et al.*, 1999), sendo que os mais frequentes correspondiam aos sinais encontrados pelo autor.

Adicionalmente, verificou-se haver elevada incidência de sinais associados à diminuição do metabolismo basal. A diminuição do metabolismo a nível celular causa um estado de depressão mental e consequentemente um comportamento apático por parte do cão, podendo evoluir nos casos mais graves para um estado comatoso devido a mixedema.

O estado de letargia e o ganho de peso afectaram 8/10 canídeos (80%) da população em estudo, um valor muito próximo dos 76% descritos por Dixon *et al.* (1999), contudo outros autores encontraram frequências que rondavam os 20% (Panciera, 1994b). Em relação ao ganho de peso devemos ter sempre em conta que a sobrenutrição é uma afecção mais frequente que o hipotiroidismo, assim alguns cães afectados poderiam ter realmente um aumento de peso mas não estar directamente relacionado com o hipotiroidismo.

Relativamente à população em estudo foi apenas descrito um caso de queratoconjuntivite seca. Panciera (2001) corrobora os resultados apresentados ao afirmar que os sinais oftalmológicos, gastrointestinais, cardiovasculares e do aparelho reprodutor associados ao hipotiroidismo são pouco frequentes. Tal como outros sinais, também no caso da queratoconjuntivite seca, ainda está por demonstrar a sua relação causal com o hipotiroidismo canino.

3.3. Alterações laboratoriais

Em termos analíticos, as alterações mais comuns associadas ao hipotiroidismo são a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia, o aumento da concentração sérica da enzima creatinina cinase e ainda uma anemia normocítica e normocrómica (Dixon *et al.*, 1999).

Verificou-se que a incidência de hipercolesterolemia na população em estudo foi de 100%, isto é, todos os canídeos com hipotiroidismo aos quais foi realizada a analítica (5/5) apresentavam aumento da concentração sérica de colesterol total, o que não está em total concordância com diversos autores (Panciera, 1994b; Dixon *et al.*, 1999) que afirmam haver taxas entre 73 e 78%. Esta divergência de incidências, pode dever-se apenas ao facto da amostra do presente estudo ter um reduzido número de indivíduos.

As hormonas da tiróide são responsáveis pela estimulação de vários processos no metabolismo dos lípidos, como tal, a sua falta pode levar a que o catabolismo lipídico seja muito afectado (Nelson & Feldman, 2004). A frequência de cães com aumento sérico da concentração de triglicéridos, neste estudo, foi de 75% (3/4), valor que é equiparável ao encontrado por Dixon *et al.* (1999), que no seu estudo obteve uma frequência de 88%. Mais uma vez é de salientar que, apesar de estar provado que o hipotiroidismo pode conduzir à hipercolesterolemia e à hipertrigliceridemia, a sobrenutrição pode mascarar os valores reais de frequência da alteração destes dois parâmetros.

A anemia que se pensa ser causada pelo hipotireoidismo, pode ser classificada como uma anemia ligeira, normocítica (valores normais para o VCM) e normocrômica (valores normais de HCM e CHCM) (Panciera, 2001). No momento do diagnóstico, 4/7 canídeos apresentavam anemia com estas características, o que corresponde a 57% de incidência. Esta parece estar um pouco acima do valor encontrado por outros autores (Panciera, 1994b; Dixon *et al.*, 1999), que afirmam ter obtido frequências de 32 e 44%, respectivamente.

Registou-se neste estudo um ligeiro aumento da concentração sérica de ureia (valores entre os 29 e 42 mg/dl) em 3/5 cães. Apesar de não estar descrito o mecanismo pelo qual o hipotireoidismo poderá causar esta alteração, há três mecanismos distintos que poderão justificar: (1) a diminuição do débito cardíaco registada em animais hipotiroídeos, (2) a hipercolesterolemia que pode conduzir a aterosclerose a nível da artéria renal e seus ramos e (3) se o hipotireoidismo for devido a um processo imunomediado, pode dar-se a deposição de imuno-complexos a nível renal, e assim justificar a urémia.

3.4. Doenças concomitantes

Alguns dos animais do estudo apresentavam dermatites e piodermites aquando do momento da primeira consulta. Adicionalmente, averiguou-se que cerca de 50% (5/10) da população total desenvolveu dermatites crónicas. Certos autores referem que o hipotireoidismo pode predispor a infecções cutâneas recorrentes, bem como a presença de piodermite em 10 a 23% de cães com hipotireoidismo (Panciera, 1994b; Dixon *et al.*, 1999; Greco *et al.*, 1998).

Um dos animais do estudo apresentou-se à consulta com hiperqueratose marcada, tendo sido diagnosticada consequentemente uma dermatite a *Malassezia spp.* Esta infecção pode estar relacionada com o facto do canídeo ser hipotiroídeo, o que corrobora a constatação feita por Scott-Moncrieff (2007), que afirma haver uma maior predisposição para a ocorrência de infecções por *Malassezia pachidermatis* em cães hipotiroídeos.

Dois cães do estudo apresentavam claudicação no momento da consulta, aos mesmos foi diagnosticada radiograficamente displasia da anca bilateral. Nestes casos, fica por apurar se a claudicação se deve ao hipotireoidismo, ou se por outro lado se deve à displasia da anca. Sabendo *a priori* que a incidência de claudicação na displasia da anca é maior do que no hipotireoidismo canino, pode-se sugerir que, nestes dois casos em particular a claudicação é devida à displasia da anca. Esta pode também falsear os valores de incidência de canídeos com intolerância ao exercício, já que é um dos principais sinais de displasia da anca.

3.5. Testes de função tiroideia

No que respeita aos testes funcionais para a tiróide, foi avaliada uma combinação de dois parâmetros, nomeadamente a determinação da concentração sérica de tT₄ e de cTSH. Apesar

do teste de eleição para avaliação da função da tiróide ser a determinação da concentração da fT_4 pelo método de diálise de equilíbrio, isso não se verificou devido ao facto de não estar disponível a realização do teste, por isso, optou-se pela determinação da concentração sérica de tT_4 . Todos os casos suspeitos de hipotiroidismo apresentavam o valor da concentração de tT_4 abaixo do valor padrão (20 nmol/L).

A determinação da concentração sérica de cTSH, pode ter sentido no diagnóstico quando avaliada em conjugação com a concentração de tiroxina. Assim se se encontrar um valor elevado para a cTSH e reduzido para a concentração de tiroxina, há grande probabilidade de estarmos perante um caso de hipotiroidismo. Contudo, em 13 a 38% dos cães hipotiroideus os valores de cTSH estão dentro dos valores normais (Peterson *et al.*, 1997; Dixon & Mooney, 1999). No presente estudo, obteve-se uma incidência maior, sendo de 60% (6/10) os cães com concentração sérica de cTSH dentro dos valores normais. São várias as causas para o registo de um valor normal para a concentração sérica de cTSH em cães com hipotiroidismo. Sendo que também o facto da amostra ser reduzida, pode justificar a diferença registada na frequência entre o presente estudo e a bibliografia consultada.

3.6. Diagnóstico de hipotiroidismo nos cães do estudo

Actualmente ainda não existe um teste singular que nos consiga indicar se um cão é hipotiroideu, como tal, para alcançar o diagnóstico do hipotiroidismo canino tem de se seguir algumas directivas de modo a que este seja o mais correcto possível.

O protocolo seguido para o diagnóstico de hipotiroidismo na população em estudo é semelhante ao sugerido pela SCE. Assim seguiram-se determinados passos, nomeadamente, recolha de uma boa história pregressa, bem como a realização do exame físico e painel de análises sanguíneas.

Após verificadas estas condições, prosseguiu-se com a determinação da concentração sérica de tT_4 e da cTSH. Assim, foram considerados hipotiroideus todos os cães que apresentavam uma das seguintes combinações: (1) concentração de tT_4 inferior a 20 nmol/l e concentração sérica de cTSH normal e (2) concentração de tT_4 inferior a 20 nmol/l e concentração sérica de cTSH acima dos valores padrão. Todos os canídeos apresentavam quadro sintomatológico sugestivo de hipotiroidismo.

3.7. Monitorização da terapêutica

Ettinger e Feldman (2005) referem que o tratamento com *l*-tiroxina deve ser iniciado com uma dose de 0,02 mg/kg PO BID, sendo posteriormente ajustada conforme os valores de concentração sérica de T_4 . Os cães hipotiroideus devem ser avaliados 4 a 8 semanas após o início da terapêutica. O valor da concentração de T_4 deve-se encontrar dentro dos parâmetros

normais no momento que preceda a toma, devendo atingir o seu máximo 4 a 6 horas após a administração. Nessa altura, a concentração de T₄ ideal deverá situar-se no limite máximo ou ligeiramente acima.

Na amostra em estudo foi impossível recolher dados precisos sobre a monitorização da terapêutica instituída, devido às limitações já descritas. Contudo, os registos das fichas clínicas da população total referem que alguns cães apresentaram melhorias clínicas, nomeadamente a evolução positiva das lesões dermatológicas como a alopecia e o estado do pêlo assim como o aumento do metabolismo basal.

Apesar da recuperação da condição da pelagem poder ser lenta devido à queda simultânea dos pêlos em telogénese, a melhoria é facilmente detectada pelos proprietários. Do mesmo modo, o aumento da actividade e do apetite foram sinais de evolução positiva facilmente detectados pelos proprietários.

3.8. Caso de síndrome do eutiroides doente

Sendo o hiperadrenocorticismismo uma doença que pode causar alterações nas concentrações das hormonas da tiróide, por vezes podemos observar diminuição dos valores séricos da concentração de tT₄. O hiperadrenocorticismismo é assim uma das doenças que causa a síndrome do eutiroides doente. Um factor que pode complicar a diferenciação entre hiperadrenocorticismismo e hipotiroidismo são as lesões cutâneas presentes em ambas as doenças, como é o caso de alopecia bilateral e piodermites.

O caso descrito anteriormente ilustra uma síndrome do eutiroides doente, na qual se sobrevalorizou os valores da concentração da tT₄ levando a um diagnóstico incorrecto. Quando estamos em presença de animais suspeitos de hipotiroidismo deve-se ter sempre em atenção todos os aspectos da história pregressa, sinais clínicos e uma cuidada avaliação dos parâmetros sanguíneos, sejam eles testes de função tiroideia, análises bioquímicas ou hematológicas.

No caso de síndrome do eutiroides descrito, o cão não apresentava qualquer das alterações características de hipotiroidismo, que podem surgir nas analíticas sanguíneas, nomeadamente as mais frequentes que são a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e anemia normocítica normocrômica. Por outro lado, também não havia registos na ficha clínica do canídeo que mencionassem sinais de diminuição do metabolismo basal, com sejam a apatia ou o ganho de peso.

Uma cuidada avaliação da pele deste canídeo poderia ter ajudado na diferenciação das duas doenças. Isto porque, este apresentava pele fina que é mais característica de

hiperadrenocorticismo do que de hipotireoidismo, no qual pode registar-se exactamente o efeito oposto, ou seja hiperqueratose.

Também a nível do hemograma poderia ter sido sugestiva a presença de hiperadrenocorticismo, pois um aumento do nível de corticosteróides em circulação causa eritrocitose, ao contrário do que sucede no hipotireoidismo, em que pode haver anemia.

O médico veterinário foi neste caso induzido em erro, devido aos resultados dos parâmetros de função tiroideia e pelas lesões dermatológicas que o canídeo apresentava, levando desta forma não só a um incorrecto diagnóstico como a uma incorrecta terapêutica.

3.9. Limitações do estudo retrospectivo

O autor não efectuou qualquer estudo dos dados analíticos ou da regressão dos sinais clínicos após instituída a terapêutica, isto porque, (1) havia falta de dados nas fichas clínicas dos cães que já tinham diagnóstico feito e (2) os canídeos não compareciam à consulta na data estipulada para controlo da terapêutica.

Outra das limitações encontradas no decorrer do estudo retrospectivo, foi a impossibilidade de se realizarem análises sanguíneas a todos os canídeos da população em estudo. De certo modo, este factor veio contribuir para as diferenças encontradas nos valores de incidência das alterações analíticas, quando comparadas com estudos de amostras maiores.

4. Conclusão

O estágio curricular, efectuado no Hospital da Faculdade de Medicina Veterinária, foi determinante para a aquisição de competências para a prática clínica de animais de companhia. Ao longo dos cinco meses de estágio, o autor lidou com a realidade de um hospital veterinário, e através das dificuldades com que deparou desenvolveu um raciocínio prático importante para o desempenho da actividade como Médico Veterinário. Perante a enorme variedade de casos que presenciou no decorrer do estágio, ficou patente que a formação contínua é um factor importante para o desenvolvimento das capacidades como médico veterinário.

Através do estudo retrospectivo realizado e da bibliografia consultada acerca da doença, o autor concluiu que o hipotireoidismo primário no cão é uma doença que pode ter variadas apresentações clínicas, como tal, integra-se em vários diagnósticos diferenciais não sendo por isso uma doença com diagnóstico definitivo simples. Para atingir o diagnóstico definitivo, o médico veterinário deve ter em mente algumas considerações prévias aos testes de função tiroideia, para assim diminuir a probabilidade de ocorrência de falsos positivos. Assim, deve descartar a hipótese dos canídeos terem doenças concomitantes como hiperadrenocorticismo

ou epilepsia idiopática, bem como a possibilidade de estarem a ser medicados com fármacos que provoquem falsos positivos. Deste modo, o autor conclui que os testes de função tiroideia não devem ser interpretados isoladamente, devem sim, ser interpretados tendo em conta toda a história clínica, sintomatologia e análíticas sanguíneas.

Com o avançar da tecnologia a nível de diagnóstico de medicina veterinária, alguns métodos vão estando cada vez mais ao dispor do clínico. De salientar a importância que a ultrassonografia tiroideia poderá ter, num futuro próximo, no auxílio ao diagnóstico de doenças deste órgão, nomeadamente no hipotiroidismo canino. Uma das limitações deste método é que requer alguma especialização por parte do médico que efectua a ultrassonografia. Ainda a nível de diagnóstico e em concordância com alguma bibliografia, o autor pensa ser importante o estabelecimento de padrões normais para as concentrações das hormonas tiroideias, tendo em conta a raça, visto que algumas raças como os galgos podem ter valores de concentração de T₄ mais baixos, sem contudo ser sinal de insuficiência tiroideia.

Considerando que o hipotiroidismo canino adquirido é uma doença de carácter crónico, cabe ao médico veterinário sensibilizar o proprietário dos cães hipotiroideus sobre as características desta doença. Os cães não apresentam cura e necessitam de suplementação hormonal para toda a vida. Contudo, apesar do controlo ser fácil, requer alguns cuidados, nomeadamente ajustes periódicos na medicação instituída.

A nova formulação líquida de *l*-tiroxina pode vir a ser uma mais valia no tratamento do hipotiroidismo canino. A sua maior absorção a nível intestinal vai permitir que sejam necessárias menores doses para controlar os sinais de hipotiroidismo e, ao mesmo tempo, diminuir o risco de tirotoxicose.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Adams, W., Daniel, G., Petersen, M., Young, K. (1997). Quantitative ^{99m}Tc -pertechnetate thyroid scintigraphy in normal beagles. *Veterinary Radiology & Ultrasound* , 38, 121, 323-328.
- Bell, E., Latimer, K., LeRoy B., Moore, H. (2005). Canine Hypothyroidism, an overview. Acedido em Mar. 23, 2009, em: <http://www.vet.uga.edu/VPP/clerk/bell/index.php>
- Benjamin, S., Stephens, L., Hamilton, B., Saunders, W., Lee, A., Angleton, G., Mallinckrodt, CH. (1996). Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Veterinary Pathology* , 33, 486-494.
- Benjamin, S., Lee, A., Angleton, G., Saunders, W., Keefe, T., Mallinckrodt, C. (1998). Mortality in beagles irradiated during prenatal and postnatal development. I. Contribution of non-neoplastic diseases. *Radiation Research* , 150, 316-329.
- Bruchim, Y., Kushnir, A., Shamir, M. (2005). L-thyroxine responsive cricopharyngeal achalasia associated with hypothyroidism in a dog. *The Journal of Small Animal Practice* , 46, 553-554.
- Calvert, C., J. G., Medleau, L., Pickus, C., Brown, J., McDermott, M. (1998). Thyroid-stimulating hormone stimulation tests in cardiomyopathic Doberman pinschers: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 12, 343-348.
- Campbell, K., Davis, C. (1990). Effects of thyroid hormones on serum and cutaneous fatty acid concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 51, 752-756.
- Conaway, D., Padgett, G., Bunton, T., Nachreiner, R., Hauptman, J. (1985). Clinical and histological features of primary progressive, familial thyroiditis in a colony of borzoi dogs. *Veterinary Pathology* , 22, 439-446.
- Cortese, L., Oliva, G., Verstegen, J., Ciaramella, P., Persechino, A. (1997). Hyperprolactinaemia and galactorrhoea associated with primary hypothyroidism in a bitch. *The Journal of Small Animal Practice* , 38, 572-575.
- Credille, K., Slater, M., Moriello, K., Nachreiner, R., Tucker, K., Dunstan, R. (2001). The effects of thyroid hormones on the skin of beagle dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 15, 539-546.
- Crispin, S., Barnett, K. (1978). Arcus lipoides corneae secondary to hypothyroidism in the Alsatian. *The Journal of Small Animal Practice* , 19, 127-142.
- Cunningham, J. G. (2004). *Textbook of Veterinary Physiology*. 4th edition. (pp. 342-348) Philadelphia: W.B Saunders Company.
- Damiet, S., Ferguson, D. (2003). Influence of drugs on thyroid function in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 17, 463-472.

- Daminet, S., Jeusette, I., Duchateau, L., Diez, M., Van de Maele, I., De Rick, A. (2003a). Evaluation of thyroid function in obese dogs and in dogs undergoing a weight loss protocol. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine* , 50, 213-218.
- Daminet, S., Croubels, S., Duchateau, L., Debunne, A., van Geffen, C., Hoybergs, Y., van Bree, H., de Rick, A. (2003b). Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests. *Veterinary Journal* , 166, 224-232.
- Diaz Espineira, M.M., Mol, J.A., Peeters, M.E., Pollak, Y.W., Iversen, L. van Dijk, J.E., Rijnberk A., Kooistra, H.S.(2007). Assessment of thyroid function in dogs with low plasma thyroxine concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 25-32.
- Dixon, R., Reid, S., Mooney, C. (1999). Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *The Veterinary Record* , 145, 481-487.
- Dixon, R., Reid, S., Mooney, C. (2002). Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *The Journal of Small Animal Practice* , 43, 334-340.
- Dyce, K.M., Sack, W.O., Wensing, C.J.G. (2002). Textbook of Veterinary Anatomy. Third edition. (pp. 213-215) Saunders, Philadelphia (EUA).
- Doliger, S., Delverdier, M., Moré, J., Longeart, L., Régnier, A., Magnol, J. (1995). Histochemical study of cutaneous mucins in hypothyroid dogs. *Veterinary Pathology* , 32, 628-634.
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. (2005). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Sixth edition.(pp.1535-1544). Missouri: Elsevier Saunders.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W. (2004). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd edition (pp 85-135). USA: Elsevier Saunders.
- Feldman, B.F., Zinkl, J.G., Jain, N.C. (2000), Schalm's Veterinary Hematology. (5th edition).(pp.1058). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ferguson, D. (2007). Testing for hypothyroidism in dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* , 37, 647-669.
- Ferguson, D. (1994). Update on diagnosis of canine hypothyroidism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* , 24, 515-539.
- Ferguson, D., Peterson, M. (1992). Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. *American Journal of Veterinary Research* , 53, 1636-1640.
- Ford, S., Nelson, R., Feldman, E., Niwa, D. (1993). Insulin resistance in three dogs with hypothyroidism and diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 202, 1478-1480.

- Frank, L. (1996). Comparison of thyrotropin-releasing hormone (TRH) to thyrotropin (TSH) stimulation for evaluating thyroid function in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* , 32, 481-487.
- Fyfe, J., Kampschmidt, K., Dang, V., Poteet, B., He, Q., Lowrie, C., Graham, P.A.; Fetro, V.M. (2003). Congenital hypothyroidism with goiter in toy fox terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 17, 50-57.
- Gaskill, C., Burton, S., Gelens, H., Ihle, S., Miller, J., Shaw, D., Brimacombe, M., Cribb, A. (1999). Effects of phenobarbital treatment on serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 215, 489-496.
- Gaynor, A., Shofer, F., Washabau, R. (1997). Risk factors for acquired megaesophagus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 211, 1406-1412.
- Gieger, T., Hosgood, G., Taboada, J., Wolfsheimer, K., Mueller, P. (2000). Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 14, 277-281.
- Graham, P., Nachreiner, R., Refsal, K., Provencher-Bolliger, A. (2001). Lymphocytic thyroiditis. *The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice* , 31, 915-933.
- Graham, P., Refsal, K., Nachreiner, R. (2007). Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* , 37, 617-631.
- Greco, D., Feldman, E., Peterson, M., Turner, J., Hodges, C., Shipman, L. (1991). Congenital hypothyroid dwarfism in a family of giant schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 5, 57-65.
- Greco, D., Rosychuk, R., Ogilvie, G., Harpold, L., Van Liew, C. (1998). The effect of levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 12, 7-10.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2001) *Textbook of Medical Physiology*. 10th edition. (pp.858-869). Chile: Elsevier Saunders
- Haines, D., Lording, P., Penhale, W. (1984). Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 45, 1493-1497.
- Hall, I., Campbell, K., Chambers, M., Davis, C. (1993). Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 202, 1959-1962.
- Henik, R., Dixon, R. (2000). Intravenous administration of levothyroxine for treatment of suspected myxedema coma complicated by severe hypothermia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 206, 713-717.
- Hess, R., Kass, P., Van Winkle, T. (2003). Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 17, 489-494.

- Higgins, M., Rossmeisl, J. J., Panciera, D. (2006). Hypothyroid-associated central vestibular disease in 10 dogs: 1999-2005. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 20, 1363-1369.
- Indrieri, R., Whalen, L., Cardinet, G., Holliday, T. (1987). Neuromuscular abnormalities associated with hypothyroidism and lymphocytic thyroiditis in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 190, 544-548.
- Jaggy, A., Oliver, J., Ferguson, D., Mahaffey, E., Glaus, T. (1994). Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 8, 328-336.
- Johnson, C., Olivier, N., Nachreiner, R., Mullaney, T. (1999). Effect of ¹³¹I-induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 13, 104-110.
- Kantrowitz, L., Peterson, M., Melián, C., Nichols, R. (2001). Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 219, 765-769.
- Kantrowitz, L., Peterson, M., Trepanier, L., Melián, C., Nichols, R. (1999). Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in epileptic dogs treated with anticonvulsants. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 214, 1804-1808.
- Kennedy, L., Quarmby, S., Happ, G., Barnes, A., Ramsey, I., Dixon, R., Catchpole, B., Rusbridge, C., Graham, P.A., Hillbertz, N.S., Roethel, C., Dodds, W.J., Carmichael, N.G., Ollier, W.E. (2006). Association of canine hypothyroidism with a common major histocompatibility complex DLA class II allele. *Tissue Antigens* , 68, 82-86.
- Kooistra, H., Diaz-Espineira, M., Mol, J., van den Brom, W., Rijnberk, A. (2000). Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism. *Domestic Animal Endocrinology* , 18, 19-29.
- Le Traon, G., Brennan, S., Burgaud, S., Daminet, S., Gommeren, K., Horspool, L., Rosenberg, D., Mooney, C.T. (2009). Clinical evaluation of a novel liquid formulation of L-thyroxine for once daily treatment of dogs with hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 23, 43-49.
- Le Traon, G., Burgaud, S., Horspool, L. (2008). Pharmacokinetics of total thyroxine in dogs after administration of an oral solution of levothyroxine sodium. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* , 31, 95-101.
- Lieb, A., Grooters, A., Tyler, J., Partington, B., Pechman, R. (1997). Tetraparesis due to vertebral physal fracture in an adult dog with congenital hypothyroidism. *The Journal of Small Animal Practice* , 38, 364-367.
- MacGregor, J., Rozanski, E., McCarthy, R., Sharkey, L., Winter, M., Brown, D., Rush, J. (2004). Cholesterol-based pericardial effusion and aortic thromboembolism in a 9-year-old mixed-breed dog with hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 18, 354-358.

- Marks, S., Koblik, P., Hornof, W., Feldman, E. (1994). ^{99m}Tc -pertechnetate imaging of thyroid tumors in dogs: 29 cases (1980-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 204, 756-760.
- Miller, P., Panciera, D. (1994). Effects of experimentally induced hypothyroidism on the eye and ocular adnexa of dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 55, 692-697.
- Miller, W., Buerger, R. (1990). Cutaneous mucinous vesiculation in a dog with hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 196, 757-759.
- Mooney, C., Anderson, T. (1993). Congenital hypothyroidism in a boxer dog. *Journal of Small Animal Practice* , 34, 31-34.
- Moore, G., Ferguson, D., Hoenig, M. (1993). Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 54, 130-135.
- Nachreiner, R., Refsal, K. (1992). Radioimmunoassay monitoring of thyroid hormone concentrations in dogs on thyroid replacement therapy: 2,674 cases (1985-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 201, 623-629.
- Nachreiner, R., Refsal, K., Graham, P., Bowman, M. (2002). Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 220, 466-471.
- Nachreiner, R., Refsal, K., Ravi, W., Hauptman, J., Rosser, E., Pedersoli, W. (1993). Pharmacokinetics of L-thyroxine after its oral administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 54, 2091-2098.
- Panciera, D. (1994a). An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 205, 996-1000.
- Panciera, D. (1994b). Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 204, 761-767.
- Panciera, D. (2001). Conditions associated with canine hypothyroidism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* , 31, 935-950.
- Panciera, D., Ritchey, J., Ward, D. (2003). Endotoxin-induced nonthyroidal illness in dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 64, 229-234.
- Panciera, D., Hinchcliff, K., Olson, J., Constable, P. (2003). Plasma thyroid hormone concentrations in dogs competing in a long-distance sled dog race. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 17, 593-596.
- Peterson, M., Melián, C., Nichols, R. (1997). Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 211, 1396-1402.

- Pettigrew, R., Fyfe, J., Gregory, B., Lipsitz, B., Delahunta, A., Summers, B., Shelton, G. (2007). CNS hypomyelination in Rat Terrier dogs with congenital goiter and a mutation in the thyroid peroxidase gene. *Veterinary Pathology* , 44, 50-56.
- Phillips, D., Harkin, K. (2003). Hypothyroidism and myocardial failure in two Great Danes. *Journal of the American Animal Hospital Association* , 39, 133-137.
- Pullen, W., Hess, R. (2006). Hypothyroid dogs treated with intravenous levothyroxine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 20, 32-37.
- Reese, S., Breyer, U., Deeg, C., Kraft, W., Kaspers, B. (2005). Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 19, 491-498.
- Reimers, T., Lawler, D., Sutaria, P., Correa, M., Erb, H. (1990). Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 51, 454-457.
- Robinson, W., Shaw, S., Stanley, B., Wyburn, R. (1988). Congenital hypothyroidism in Scottish Deerhound puppies. *Australian Veterinary Journal* , 65, 386-389.
- Saunders, H., Jezyk, P. (1991). the radiographic appearance of canine congenital hypothyroidism: skeletal changes with delayed treatment. *Veterinary Radiology* , 32, 171-177.
- Sauvé, F., Paradis, M., Refsal, K., Moreau, M., Beauchamp, G., Dupuis, J. (2003). Effects of oral administration of meloxicam, carprofen, and a nutraceutical on thyroid function in dogs with osteoarthritis. *The Canadian Veterinary Journal* , 44, 474-479.
- Scott-Moncrieff, C. J. (2007). Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* , 37, 709-22.
- Scott-Moncrieff, J., Nelson, R. (1998). Change in serum thyroid-stimulating hormone concentration in response to administration of thyrotropin-releasing hormone to healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 213, 1435-1438.
- Scott-Moncrieff, J., Glickman, N., Glickman, L., HogenEsch, H. (2006). Lack of association between repeated vaccination and thyroiditis in laboratory Beagles. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 20, 818-821.
- Siegel, E.T. (1977). Endocrine diseases of the dog.(p. 54) Lea & Febiger, Philadelphia (EUA).
- Swinney, R., Malik, R. (1998). Intermittent heart block in a lethargic dog. *Australian Veterinary Journal* , 76, 667-668.
- Torres, S., McKeever, P., Johnston, S. (1991). Effect of oral administration of prednisolone on thyroid function in dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 52, 416-421.

- von Klopmann, T., Boettcher, I., Rotermund, A., Rohn, K., Tipold, A. (2006). Euthyroid sick syndrome in dogs with idiopathic epilepsy before treatment with anticonvulsant drugs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 20, 516-522.
- Williamson, N., Frank, L., Hnilica, K. (2002). Effects of short-term trimethoprim-sulfamethoxazole administration on thyroid function in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 221, 802-806.

V -ANEXOS

Anexo 1. Identificação da população de canídeos com Hipotireoidismo canino observados durante o estágio no Hospital escolar da FMV.

	Idade ao diagnóstico (anos)	Sexo	Raça	Estímulo Iatrogênico
Animal 1	4	Macho	Pitbull	Dermatite
Animal 2	9	Macho	Golden retriever	Dermatite
Animal 3	5	Fêmea	Indeterminada	Alopécia
Animal 4	6	Macho	Pastor alemão	Dermatite
Animal 5	8	Macho	Indeterminada	Claudicação
Animal 6	6	Fêmea	Indeterminada	Alopécia
Animal 7	6	Macho	Golden retriever	Alopécia
Animal 8	7	Fêmea	Caniche	Dermatite
Animal 9	9	Macho	Caniche	Alopécia
Animal 10	7	Fêmea	Indeterminada	Obesidade

Anexo 2. Resultados dos questionários efectuados na consulta em que suspeitou de Hipotireoidismo canino.

Alterações ao diagnóstico	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5
Aumento de peso	sim	sim	sim	sim	não
Apatia	sim	sim	sim	sim	sim
Intolerância ao exercício	sim	sim	não	sim	sim
Alopécia assimétrica	sim	não	não	não	não
Alopécia simétrica	não	não	sim	sim	sim
Hiperpigmentação	sim	sim	sim	sim	sim
Hiperqueratose	não	sim	sim	sim	sim
Otitis crónicas	não	sim	não	sim	sim
Seborreia	sim	sim	sim	sim	sim
Pelo baço fino e quebradiço	sim	não	sim	sim	sim
Dermatites crónicas	sim	sim	sim	sim	sim
Alterações reprodutivas	não	não	não	não	não
Perda de apetite	não	não	não	não	não
Claudicação	não	sim	não	não	sim
Mixedema	não	não	não	sim	sim
Paralisia do nervo facial	não	não	não	não	não
Queratoconjuntivite seca	não	não	não	não	não
Alterações GI	não	não	não	não	não

Legenda: GI – tracto gastrointestinal

Alterações ao diagnóstico	Animal 6	Animal 7	Animal 8	Animal 9	Animal 10
Aumento de peso	sim	sim	sim	não	sim
Apatia	não	sim	não	não	sim
Intolerância ao exercício	não	não	sim	não	sim
Alopécia assimétrica	não	não	não	não	não
Alopécia simétrica	não	sim	sim	sim	não
Hiperpigmentação	sim	não	sim	sim	sim
Hiperqueratose	sim	não	sim	sim	sim
Otitis crónicas	sim	não	não	não	não
Seborreia	sim	sim	sim	sim	sim
Pelo baço fino e quebradiço	sim	não	sim	sim	sim
Dermatites crónicas	não	não	não	não	não
Alterações reprodutivas	não	não	não	não	não
Perda de apetite	não	não	não	não	não
Claudicação	não	não	não	não	não
Mixedema	sim	sim	não	não	não
Paralisia do nervo facial	não	não	não	não	não
Queratoconjuntivite seca	não	não	não	sim	não
Alterações GI	não	não	não	não	não

Legenda: GI – tracto gastrointestinal

Anexo 3. Resultados dos hemogramas efectuados aos canídeos com Hipotireoidismo canino observados durante o estágio curricular no Hospital Escolar da FMV.

Alterações Hematológicas	Animal 2	Animal 4	Animal 5	Animal 6	Animal 7	Animal 8	Animal 9
Leucócitos (6-17)	12,4	8,25	10,5	5,61	6,06	6,76	13
Eritrócitos (5,5-8,5)	6	4,97↓	4,92↓	4,94↓	4,36↓	4,82↓	7,22
Plaquetas (200-500)	331	479	89,9	281	284	293	303
Hemoglobina (12-18)	14,5	13,4	9,52↓	11,5↓	10,3↓	11,1↓	17,3
Hematócrito (37-55)	45,7	37,7	32,6↓	33,5	29,6	32,2	51,4
VCM (60-77)	76,3	75,7	66,3	67,9	67,9	66,8	71,2
HCM (19,5-24,5)	24,1	26,9	19,4↓	23,2	23,6	23,1	24
CHCM (32-36)	31,7↓	35,5	29,2↓	34,2	34,7	34,5	33,7
Neut. não seg. (0-300)		0	0	0	0	0	
Neut. Seg. (3000-11500)		7178	8295	3647	3878	5002	
Linfócitos (1000-4800)		743	840	1459	1454	1149	
Monócitos (150-1350)		330	1050	281	364	473	
Eosinófilos (100-1250)		0	315	224	364	135	1
Basófilos (raros)		0	0	0	0	0	0

Legenda: VCM- Volume Corpuscular Médio; HCM – Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; Neut. – Neutrófilos; Seg. – Segmentados; ↓ - Parâmetro diminuído.

Anexo 4. Resultados das Bioquímicas sanguíneas da população total de canídeos com Hipotireoidismo canino observados durante o estágio curricular no Hospital Escolar da FMV.

Bioquímicas	Animal 2	Animal 5	Animal 6	Animal 7	Animal 8	Animal 9	Animal 10
Albumina (2,2 - 3,9 g/dl)				3,2	3,9	3,6	3,6
ALT (10 - 94 U/l)	38,1	67	58	44	53	114 ↑	69
AST (0 - 50 U/l)					42,1	0	44,5
CK (10 - 200 U/l)				135	199		
Creatinina (0,5 - 1,8 mg/dl)	1,1	1,25	0,85	1,26	0,97	0,7	
FAS (47 - 257 U/l)	71	922 ↑		425 ↑	103	57	231 ↑
Glucose (81 - 121 g/dl)	82		120	121			129
Ureia (7 - 27 g/dl)	7	42↑	36 ↑	10	33 ↑		
Sódio (144 - 160 mmol/l)				149	151		
Potássio (3,5 - 5,8 mmol/l)				4,5	4,8		
Cloro (109 - 122 mmol/l)				112	112		
Proteínas totais (5,2 - 8,2 g/dl)	6			7,8	7,9	7,8	7,2
Triglicéridos (10 -100 mg/dl)				195 ↑	228 ↑	66	161 ↑
Colesterol (110-320 mg/dl)		500 ↑		520 ↑	520 ↑	406 ↑	488 ↑
Bilirrubina total (0-0,9 mg/dl)						0,3	

Legenda: ALT – Alanina Aminotransferase; AST – Aspartato Aminotransferase; CK - creatinina quinase; FAS – Fosfatase Alcalina Sérica. ↑- parâmetro aumentado.

Anexo 5. Resultados dos testes de função tiroideia da população total de canídeos com Hipotireoidismo canino observados durante o estágio curricular no Hospital Escolar da FMV.

	tT4 (20-60)	fT4 (0,6-2,8)	cTSH (0-0,65)
Animal 1	12,9↓		1,3↑
Animal 2	5,1↓		0,1
Animal 3		0,4↓	2,73↑
Animal 4	8,6↓		0,86↑
Animal 5	1,3↓		3,5↑
Animal 6	6,4↓		0,27
Animal 7	6,4↓		0,5
Animal 8	6,5↓		0,3
Animal 9	6,5↓		0,4
Animal 10	8,4↓		0,425

Legenda: tT₄ – Concentração de tiroxina total; fT₄ – Concentração de tiroxina livre pelo método de radioimunoensaio; cTSH – Concentração sérica de tirotropina canina; ↑ - Parâmetro aumentado; ↓ - Parâmetro diminuído